E

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MEDECINE N° 78

Travail de la Clinique Obstétricale : Professeur L. VALLOIS

Et des Laboratoires

de Physiologie : Professeur HEDON | de Chimie biologique : Professeur DERRIEN

LES ANÉMIES DU TYPE PERNICIEUX

Au Cours de la Grossesse

(REVUE GÉNÉRALE)

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE A LEUR PATHOGÉNIE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 19 Juillet 1924

PAR

Jean COLL DE CARRÉRA

INTERNE DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

DÉCORÉ DE LA CROIX DE GUERRE

Né à Bages (Pyrénées-Orientales), le 22 Mars 1894.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse	L. VALLOIS, professeur, *Président*	
	DERRIEN, professeur.	
	P. DELMAS, professeur	*Assesseurs*
	L. HÉDON, prof.-agrégé.	

MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

3, Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1924

LES ANÉMIES DU TYPE PERNICIEUX
AU COURS DE LA GROSSESSE

(REVUE GÉNÉRALE)

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE A LEUR PATHOGÉNIE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MEDECINE

N° 78

Travail de la Clinique Obstétricale : Professeur L. VALLOIS

Et des Laboratoires

de Physiologie : Professeur HEDON | de Chimie biologique : Professeur DERRIEN

LES ANÉMIES DU TYPE PERNICIEUX

Au Cours de la Grossesse

(REVUE GÉNÉRALE)

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE A LEUR PATHOGÉNIE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 19 Juillet 1924

PAR

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Jean COLL DE CARRÉRA

INTERNE DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

DÉCORÉ DE LA CROIX DE GUERRE

Né à Bages (Pyrénées-Orientales), le 22 Mars 1894.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

L. VALLOIS, professeur, *Président.*
DERRIEN, professeur.
P. DELMAS, professeur. } *Assesseurs.*
L. HÉDON, prof.-agrégé.

MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

3, Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1924

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. GILIS.
Histologie	VIALLETON.
Physiologie	E. HEDON.
Chimie biologique et et médicale	DERRIEN.
Physique médicale	PECH.
Botanique et histoire naturelles médicales	N...
Anatomie pathologique	GRYNFELTT.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	RIMBAUD.
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.
Hygiène	BERTIN-SANS.
Médecine légale et médecine sociale	GAUSSEL.
Clinique médicale	DUCAMP.
	VEDEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE, *assesseur*.
	ESTOR.
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIERE, *doyen*.
Clinique ophtalmologique	TRUC.
Clinique des maladies des enfants	LEENHARDT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MASSABUAU.
Clinique gynécologique	De ROUVILLE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU.
Accouchements (ch. de c.)	P. DELMAS.

Honorariat

Doyens honoraires: MM. VIALLETON et MAIRET

Professeurs Honoraires:
MM. RODET, BAUMEL, TEDENAT, MAIRET et GRANEL

Secrétaires honoraires: MM. GOT et IZARD.

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Clinique propépeudique de chirurgie	RICHE.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	L. HEDON.
Chimie appliquée à la clinique	FLORENCE.
Médecine opératoire	N...
Pathologie externe	ETIENNE.
Pathologie chirurgicale et expérimentale	LAPEYRE.
Accouchements	P. DELMAS, prof.
Pathologie médicale	CARRIEU.
Histoire naturelle médicale	GALAVIELLE.
Matière médicale	CABANNES.
Hydrologie et climatologie	GIRAUD.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	MARGAROT.
Clinique des maladies des vieillards	BOUDET.
Stomatologie	Dr WATON.

Agrégés en exercice

Médecine	MM. MARGAROT.	Anatomie	J. DELMAS.
	GIRAUD.	Chimie	FLORENCE.
	BOUDET.	Histologie	TURCHINI.
	CARRIEU.	Histoire natu	GALAVIELLE.
Chirurgie	MM. RICHE.		CABANNES.
	ETIENNE.	Physique	LAMARQUE.
	LAPEYRE.	Physiologie	L. HEDON.
Ophtalmologie	VILLARD.		

Examinateurs de la thèse:

MM. L. VALLOIS, professeur, *président*. | P. DELMAS, professeur.
DERRIEN, professeur. | L. HEDON, professeur-agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et quelle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA GRAND'MERE

A MA MERE

A MON PERE

Il a été notre premier maître en clinique. C'est à le voir vivre que nous avons appris à aimer un art qu'il pratique à la façon d'un sacerdoce. Sa vie, toute de labeur incessant, de devoir et de dévouement désintéressé, restera pour nous une précieuse leçon, un grand exemple.

A MES SŒURS

J. C.

A L'INTERNAT

MEIS ET AMICIS

J. C.

AVANT-PROPOS

Arrivé au terme de notre vie d'étudiant, il nous est particulièrement agréable d'apporter à ceux qui nous firent ce que nous sommes, l'hommage de notre reconnaissance et de notre respectueux attachement.

Nos premiers remerciements iront à M. le Professeur Vallois. Inspirateur du travail que nous présentons aujourd'hui, il nous prodigua pendant notre internat, à la Clinique obstétricale, un enseignement qu'il sut rendre plus attachant par une bienveillance et une bonté jamais en défaut. Nous lui sommes redevable de nos connaissances en obstétrique et nous n'oublierons jamais les belles leçons de droiture et d'inflexible conscience que nous avons reçues à son contact et qui sont l'honneur d'une carrière et d'une Ecole, à la fois.

En acceptant la présidence de notre thèse inaugurale, il nous donne une nouvelle marque de sa bienveillante estime. Nous l'assurons, quant à nous, de notre profonde gratitude et de notre entier dévouement.

M. le Professeur Derrien nous réserva, dans son laboratoire, l'accueil les plus flatteusement cordial. Suivant, avec nous, pas à pas, les étapes de nos recherches il nous livra, sans compter, les inestimables ressources d'une érudition qui dépasse largement les limites trop étroites d'une spécialisation.

Que M. le Professeur Delmas veuille bien trouver ici

l'expression de notre vive reconnaissance pour l'aménité de l'accueil qu'il nous réserva toujours.

A M. le Professeur agrégé Louis Hédon, aujourd'hui notre maître et demeuré notre ami, nous adressons nos remerciements pour l'aide efficace qu'il nous apporta dans la réalisation technique de notre expérimentation.

A tous ceux qui, à la Faculté d'abord, à l'hôpital ensuite, prirent soin de notre formation professionnelle, vont nos sentiments d'inaltérable gratitude. C'est au lit du malade que, pendant notre externat et au cours de notre internat, nous avons pu juger de l'inappréciable bienfait de l'enseignement que nous prodiguèrent MM. les Professeurs Tédenat, Gaussel, Vallois, De Rouville, Vedel, M. le Professeur agrégé Margarot et M. le Médecin principal Vallet.

M. le Professeur Forgue vient de nous accueillir, dans son service de Clinique chirurgicale, avec l'habituelle bonté qu'il nous a toujours témoignée. Depuis de longues années déjà il a accumulé à notre égard les marques d'une estime dont nous savons le prix; qu'il soit assuré de notre entier dévouement.

Il est encore un maître qui a su prendre dans notre affection une place particulière: M. le Professeur De Rouville. Dès notre arrivée à la Faculté, il nous accueillit dans son intimité. Pendant un an nous avons été son interne, et la paternelle sollicitude qu'il nous a toujours accordée a pour nous d'autant plus de prix qu'elle ne constitue qu'une part de l'amicale affection qu'il garde à notre père.

Nous ne saurions, non plus, oublier ceux qui prirent sur leurs rares loisirs le temps d'assumer la tâche souvent ingrate de notre préparation aux concours d'externat et

d'internat: que M. le Professeur Euzière, MM. les Professeurs agrégés Lapeyre et Margarot, et nos amis les Docteurs H.-E. Vinon et G. Milhaud soient assurés de notre particulière reconnaissance.

Nos vifs remerciements iront enfin à M. le Professeur agrégé G. Giraud, dont les conseils nous furent précieux, et à M. le Professeur agrégé J. Turchini, à qui nous devons, avec des indications bibliographiques de grand intérêt, l'interprétation particulièrement compétente de nos coupes histologiques.

LES ANÉMIES DU TYPE PERNICIEUX
AU COURS DE LA GROSSESSE

(REVUE GÉNERALE)

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE A LEUR PATHOGÉNIE

INTRODUCTION

Les hasards de la clinique nous ont permis d'observer, pendant notre internat, à la Clinique obstétricale de Montpellier, un cas d'anémie pernicieuse de la grossesse. Nous avons pu suivre l'évolution de ce cas particulièrement favorable, puisqu'il se termina par la guérison.

Notre Maître, M. le Professeur Vallois, nous proposa cette observation comme sujet de notre thèse inaugurale.

Si l'anémie pernicieuse de la grossesse n'est pas une maladie commune, du moins dans notre région, elle ne constitue pas cependant une rareté, témoin les thèses de Maffre de Baugé, de Mlle Vaindrack et les publications de Carrieu et Œconomos, de Goldlewsky et de Roger.

Cette maladie est aujourd'hui bien connue dans son histoire et ses symptômes. Une revue générale, à son sujet, risquerait de manquer quelque peu d'intérêt si elle se bornait à colliger les diverses opinions qui ont été émises à ce sujet par les nombreux auteurs qui ont étudié cette question.

Mais l'anémie pernicieuse, en général, comme l'anémie pernicieuse de la grossesse, en particulier, posent un problème pathogénique dont la solution reste toujours à trouver. C'est donc dans le but d'apporter notre contribution à l'étude de la pathogénie de l'affection qui nous occupe, que nous avons entrepris ce travail.

Nous avons pensé, néanmoins, qu'une étude de cette nature ne saurait être menée à bien, qu'étayée sur les bases que nous offre l'observation clinique.

Pour ce faire, nous avons réuni un nombre assez considérable d'observations, dont l'étude attentive nous a permis de nous faire une opinion.

Outre notre observation déjà signalée, nous avons eu l'occasion d'observer un second cas d'anémie pernicieuse de la grossesse, pendant notre internat à la Clinique médicale. Notre Maître, M. le Professeur Vedel, a bien voulu nous permettre de faire état, dans notre travail, de ce cas encore inédit. Nous lui adressons ici nos vifs remerciements.

A ces deux observations, nous avons joint l'étude de 91 autres cas que nous avons relevés dans la littérature médicale de toutes langues, depuis 1900.

Nous avons arrêté nos investigations à cette date, quelque peu arbitraire, pour avoir toutes chances d'avoir éliminé de nos observations les cas d'anémies symptomatiques, d'origine parasitaire ou autre, dont la connaissance est une acquisition relativement récente.

C'est avec un tel matériel que nous avons entrepris notre travail.

Ce travail, nous l'avons divisé en deux parties.

Dans une première partie, nous avons écrit une revue générale de l'anémie pernicieuse de la grossesse, en utilisant pour cela les matériaux cliniques que nous avions colligés, et les divers travaux parus sur cette question.

Nous avons ensuite essayé de mettre en lumière les divers éléments qui pouvaient nous diriger dans l'étude difficile de la pathogénie de l'affection.

Cette étude de la pathogénie est le fait de la seconde partie de notre travail. Après avoir montré comment toutes les théories pathogéniques avancées jusqu'à ce jour sont insuffisantes à tout expliquer, nous avons tiré de l'étude des phénomènes biologiques de la gestation l'idée d'une théorie pathogénique, que nous exposons dans ses détails.

Mais une théorie de cette nature ne saurait avoir de valeur que tout autant qu'elle est vérifiée par un contrôle expérimental. Ce contrôle, nous pensons l'apporter.

Comme notre travail, notre index bibliographique est divisé en deux parties.

Dans la première partie, nous avons groupé les références bibliographiques qui ont trait à l'étude clinique de l'anémie pernicieuse de la grossesse.

A dessein, nous n'avons pas voulu donner ici une bibliographie absolument complète. Nous avons pensé que ce serait faire là œuvre inutile. Le lecteur pourra trouver les indications bibliographiques, antérieures à 1900, dans les excellentes thèses de Plicot, de Jousselin, de Deluen, de Magnes, et pour ce qui concerne l'anémie pernicieuse en général, dans la remarquable thèse d'Aubertin.

Dans la seconde partie de notre index bibliographique, nous rapportons les indications des publications qui nous ont servi pour étayer notre théorie pathogénique et tous les travaux que nous avons consulté sur les diverses réactions biologiques du sang maternel pendant la grossesse.

Nous avons pensé, en divisant ainsi notre travail, lui donner plus de clarté.

Observation I [1]

(Recueillie à la Clinique Obstétricale de Montpellier)

Anémie pernicieuse de la puerpéralité

Mme V. M..., âgée de 24 ans, ménagère, entre à la Clinique obstétricale, le 15 janvier 1923, pour des pertes utérines qui durent depuis une quinzaine de jours.

Mariée à 20 ans, cette femme n'a présenté antérieurement aucun incident morbide digne d'être signalé. Aucune trace d'anémie ou de chlorose au moment de la puberté.

Antécédents héréditaires ou collatéraux: sans intérêt. Réglée à 15 ans, cette malade présente des règles habituellement modérées comme abondance et comme durée.

Antécédents obstétricaux: en quatre ans, trois grossesses.

La première grossesse s'est terminée, en 1920, par la naissance, à terme, d'un enfant qui a succombé à des accidents méningés, à l'âge de seize mois.

Second accouchement, à terme, d'un enfant vivant, en 1921. Les deux enfants ont été allaités par la mère.

La grossesse actuelle, qui aurait débuté vers le 30 juillet 1922, a évolué de façon normale jusqu'au 1er janvier 1923.

A ce moment, après une chute dans un escalier, au dire de la malade, sont apparues des pertes rouges, assez abondantes, pendant les trois ou quatre premiers jours, puis insignifiantes les jours suivants.

Tenue au repos absolu dès son entrée dans le service, la malade est mise en observation. Tous les matins on constate que le coton placé sur la vulve est légèrement taché de sang. Hauteur utérine: 28 cm.

Au toucher: col de multipare, ramolli, long, avec granula-

---

(1) Cette observation a été publiée le 6 juillet 1923, à la Société d'Obstétrique de Montpellier, par M. le Professeur Vallois et nous-même.

tions nombreuses. La partie inférieure de l'utérus ne présente rien d'anormal et le léger suintement sanguin, observé le matin, est attribué à l'état granuleux du col.

Ce léger suintement sanguin s'atténue progressivement jusqu'à disparaître complètement.

L'état général semble parfait. Tout au plus peut-on constater un peu de pâleur et de la fréquence du pouls.

Dans les jours qui suivent vont apparaître divers divers symptômes qui transforment complètement le tableau clinique.

L'abdomen prend rapidement un développement considérable; la hauteur utérine atteint, vers la fin de février, 36 cm. Nous assistons à l'évolution d'un hydramnios à marche assez rapide, en même temps que le palper et l'auscultation permettent de porter le diagnostic de grossesse géméllaire.

Œdème considérable des membres inférieurs, sans albuminurie, ni rétention chlorurée. La malade est mise au régime lacté. Dans les premiers jours de mars apparaissent des symptômes gastriques: nausées, vomissements, que la femme attribue à son intolérance pour le lait. En même temps apparaît une diarrhée abondante, jaunâtre, sans traces apparentes de sang. Epistaxis unique et spontanée. Les œdèmes déjà signalés persistent. L'état général ne paraît pas touché. Embonpoint normal. Seule, la pâleur s'accentue de plus en plus.

Dans la dernière dizaine de mars, la symptomatologie se complète: essoufflement progressif, palpitations, douleur dans la région splénique. Les vomissements persistent; la diarrhée s'atténue, mais on constate une anorexie presque absolue.

Le 28 mars, accouchement prématuré spontané, à la fin du huitième mois de la grossesse.

Cet accouchement s'est effectué sans la moindre douleur, et l'écoulement de sang a été presque insignifiant. Il s'agissait d'une grossesse gemellaire bi-vitelline. Les deux enfants, du sexe féminin, étaient bien développés et pesaient respctivment 2.300 gr. et 2.150 gr. Les placentas n'offraient rien de particulier, hormis leur remarquable pâleur.

Après l'accouchement sont apparus des bourdonnements d'oreilles et des troubles visuels. La malade présente de la dyspnée, des vertiges. Par contre, les troubles gastriques et intesti-

naux disparaissent. Dans les jours qui suivent, les symptômes vont s'accentuer; la malade prend un tein blafard, sans amaigrissement notable.

On est amené à pratiquer une numération globulaire qui donne un chiffre de globules rouges de 1.000.000 par millimètre cube. Dès lors, le diagnostic se précise et on défend, de façon absolue, l'allaitement maternel.

Quatre jours après l'accouchement, une fièvre légère apparaît, avec oscillations allant de 37°5 le matin à 38°5 le soir. Cette fièvre persistera pendant un mois.

Cet état de choses va s'accentuer jusqu'au 20 avril, date à laquelle un examen de sang [1] donne les résultats suivants:

Globules rouges	850.000
Globules blancs	6.700

L'examen sur lames colorées montre de l'anisocytose, de la pécilocytose nettes et met en évidence des hématies nucléées en petite abondance.

Par ailleurs, la formule leucocytaire est normale. Le temps de coagulation sur lames est diminué: trois minutes, trente secondes à peine. Le temps de saignement (épreuve de Dukes) est également raccourci: deux minutes, quinze secondes. La rétractilité du caillot est extrêmement rapide et très intense.

La valeur globulaire est très augmentée, égale à 2,1.

La recherche de la résistance globulaire sur les hématies déplasmatisées donne le résultat suivant:

Hémolyse initiale	à 6
Hémolyse totale	à 4

Il existe donc une très nette fragilité globulaire. Nous signalerons, enfin, la présence dans le sang, de notre malade d'autohémolysines.

Par contre, il n'y a pas d'isohémolysines.

Enfin, nous signalerons que l'examen des urines, pratiqué le 21 avril, n'a rien révélé de spécial: on n'y a rencontré, notamment, ni sels, ni pigments biliaires: pas d'urobiline en excès. La réaction de Mayer est restée négative.

---

(1) Nous avons pratiqué chez cette malade un assez grand nombre d'examens hématologiques. Pour plus de clarté dans le texte nous avons rapporté les résultats de ces divers examens dans un tableau que nous donnons à la fin de l'observation et auquel nous prions le lecteur de se rapporter.

En présence de cet examen hématologique, nous sommes autorisés à porter le diagnostic d'anémie pernicieuse.

Reste à en découvrir la cause. Nous la recherchons d'abord par un examen complet de notre malade. La rate est parfaitement perceptible à la palpation et déborde de deux travers de doigt le rebord costal. Elle est régulière, de consistance dure et complètement indolente. Le foie n'est pas apparemment augmenté de volume; c'est à peine s'il atteint le rebord costal. La région vésiculaire présente cependant une certaine sensibilité qu'accentue la pression.

Du côté de l'intestin et de l'estomac, tout est normal. L'appétit est revenu.

Le cœur présente un souffle systolique à la pointe, plus intense au niveau de la base et également perçu au niveau des gros vaisseaux. Au niveau des jugulaires, l'auscultation fait entendre un bruit de rouet extrêmement net.

Le pouls, faible, dépressible, varie de 95 à 120 pulsations. La pression artérielles, mesurée à l'appareil de Vaquez-Laubry, donne une maxima de 11 et une minima de 7.

Au niveau de l'appareil pulmonaire il existe des vibrations exagérées sur toute la hauteur, à droite. Des deux côtés, respiration rude, soufflante, respiration du type puéril, sans aucun bruit surajouté.

Urines normales, comme quantité, couleur et composition.

L'état général n'est pas franchement mauvais; pas d'amaigrissement notable, mais, par contre, pâleur plus accentuée: la peau prend une légère teinte jaunâtre pâle. Il n'existe cependant pas d'ictère.

Un traitement symptomatique est institué: hémoglobine, fer, viande crue, moelle osseuse fraîche, quinquina, arsenic.

Le 28 avril, une recherche de parasites ou de leurs œufs dans les selles est demeurée négative.

Le 4 mai, le résultat d'une hémoculture (pratiquée en raison de l'état fébrile de la malade) est absolument négatif.

L'hypothèse d'une infection paludéenne chronique doit être éliminée.

La réaction de BORDET-WASSERMAN, pratiquée le 27 avril, donne:

Sérum non chauffé:

Avec un antigène Latapie..... Positif fort

Avec un antigène Bordet..... Positif fort

Sérum chauffé:

Avec un antigène I. B. B..... Positif fort

Le Wasserman du mari est resté parfaitement négatif.

Nous signalerons aussi que la recherche des tréponèmes dans le foie d'un des jumeaux, décédé un mois et demi après sa naissance, est restée également négative.

En raison des résultats obtenus par la clinique et le laboratoire, nous avons prié M. le Professeur Jeanbrau de faire à notre malade une transfusion sanguine selon la technique qu'il a instituée.

La veille de cette intervention, on pratique une nouvelle numération globulaire. Le chiffre des hématies est considérablement augmenté. Il est de 1.500.000. On constate, en outre, des signes hématologiques de rénovation sanguine. La formule leucocytaire n'offre rien de particulier.

La transfusion sanguine est pratiquée par M. Jeanbrau, le 29 avril. Le donneur est le mari de la malade. Donneur et récepteur appartiennent au même groupe hématologique: groupe 4 (donneurs universels).

M. Jeanbrau prélève 700 cc. de sang au donneur et, à ce sang citraté, il ajoute 250 cc. de sérum glucosé à 47 p. 1000. Cinq cent cinquante centimètre cubes de ce mélange sont injectés à la patiente. Aucun incident ne suivit cette intervention.

A partir de ce jour, les troubles fonctionnels disparurent successivement et la malade se recolora progressivement. Nous avons suivi, par des examens hématologiques successifs, la réparation sanguine qui se fit rapidement, à tel point que la malade, complètement rétablie, put quitter le service le 24 juin 1923.

L'examen hématologique pratiqué avant sa sortie nous donna les résultats suivants:

Globules rouges: 4.600.000

Globules blancs: 6.500

Formule leucocytaire: normale

Valeur globulaire: 0,90

Résistance globulaire: normale

Temps de coagulation: 10 minutes

Rétractilité du caillot légèrement forte
Auto-hémolysines absentes.

Des autres examens hématologiques pratiqués, nous ne retiendrons que la présence de myélocytes constatée au nombre de 2 o/o lors du premier examen hématologique qui suivit la transfusion (4 mai) et aussi l'apparition d'une éosinophilie assez marquée (8,5 p. 100) le 23 mai, éosinophilie qui n'existait plus à l'examen du 14 juin.

Nous signalerons encore que les deux jumeaux de notre malade ont succombé l'un à un mois et demi, l'autreà deux mois et demi. Ces enfants étaient toujours restés débiles et ils ne s'étaient jamais développés.

Le 11 juillet, une réaction de Wassermann fut à nouveau pratiquée chez notre malade et donna le résultat suivant:

Sérum non chauffé:
Avec un antigène Lapatie: positif léger
Avec un antigène Bordet: très légèrement positif
Sérum chauffé:
Avec un antigène I. B. B.: très légèrement positif.

La transformation de cette réaction s'est faite *en dehors de tout traitement antispécifique.*

Au moment de livrer notre travail à l'imprimerie, nous avons eu l'occasion de revoir notre malade le 21 juin 1924, soit environ un an après sa sortie.

Depuis qu'elle a quitté la maternité, la malade a joui d'une santé excellente au point qu'elle a pu s'occuper pendant l'hiver aux durs travaux de la vigne.

Depuis deux mois et demi environ, elle est à nouveau enceinte. Sa grossesse évolue avec des signes sympathiques accusés: vomissments abondants et répétés, céphalée, etc... De plus, la malade commence à accuser quelque lassitude.

Devant ces signes, et malgré que la femme soit parfaitement colorée, nous avons pratiqué une numération globulaire qui nous a donné:

Globules rouges... 3.000.000
Globules blancs... 4.500

Nous sommes donc sur nos gardes, car il semble que la malade se trouve actuellement sur le point de présenter à nouveau une anémie grave.

La cholestérinémie, que nous avons mesurée chez cette femme, ne dépasse pas 1 gr. 36.

Nous avons fait pratiquer à nouveau une réaction de Wassermann, dont voici le résultat:

Avec le sérum non chauffé:

Antigène lipoïdique Bordet: *Négatif* avec un retard d'hémolyse
Antigène Institut Pasteur: *Négatif* avec un retard d'hémolyse
Antigène spécifique Latapie: Très légèrement positif

Avec le sérum chauffé:

Antigène spécifique I. B. B.: *Négatif* avec un très léger retard d'hémolyse.

Observation II

(Personnelle)

(Recueillie dans le service de clinique médicale de M. le Professeur Vedel)

Mme B. A..., 40 ans, sans profession, entre dans le service de M. le Professeur Vedel, pour anémie grave, amaigrissement considérable et diarrhée incoercible avec état fébrile.

Les antécédents héréditaires de cette malade ne révèlent rien de particulier, hormis que son père serait mort d'une maladie chronique de l'appareil respiratoire.

Rien à signaler dans les antécédents collatéraux.

Antécédents personnels. — Aucune maladie grave antérieure. Pas de spécificité avouée.

Réglée à 17 ans; elle a eu toujours des règles parfaitement régulières et normales. Aucun antécédent anémique, ni à la puberté, ni plus tard.

Mariée à 20 ans, la malade a eu quatre grossesses.

La première, en 1907, avec accouchement à terme; enfant actuellement vivant et en bonne santé, nourri au sein par sa mère.

La deuxième, en 1909, terminée par un accouchement à terme d'un enfant mort à sept mois de gastro-entérite. Allaitement artificiel.

La troisième, en 1911, grossesse gémellaire, très pénible, terminée à terme par la naissance de deux enfants nourris par une nourrice mercenaire, dont l'un est actuellement bien portant, le second ayant succombé à l'âge de 20 mois, à la suite d'une coqueluche.

EXAMENS HÉMATOLOGIQUES (1)

(Observation I)

DATES	GLOBULES ROUGES					GLOBULES BLANCS (Formule)						ÉPREUVES DIVERSES							
	Nombre	Anisocytose	Poecilocytose	Polychromatophilie	Hématies nucléées	Nombre	Lymphocytes	Polynucléaires neutro et basophiles	Polynucléaires eosinophiles	Mononucléaires grands et moyens	Myélocytes	Retractilité du caillot	Temps de coagulation	Temps de saignement Ep. de Dukes	Hemoglobine	Valeur globulaire	Résistance globulaire	Autohemolysines	Isohemolysines
29 Mars	1.000 000	nette	existe	existe	»	6 200	17 o/o	46 o/o	0	37 o/o	0	»	»	»	»	»	»	»	»
20 Avril	850.000	existe	existe	existe	peu nombreuses	6.700	21 o/o	70 o/o	2,5 °/o	6,5 °/o	0	»	»	»	0,35	2	Hemolyse init. à 6 Hemolyse totale à 4	oui	non
26 Avril	1.100.000	existe	existe	existe	»	4.500	»	»	»	»	»	très rapide et très intense	3' 30"	»	»	»	»	»	»
28 Avril	1.500.000	existe	existe	existe	»	5.000	23 o/o	69 o/o	0	6 o/o	0	»	»	2' 15"	0,65	2,1	»	»	»
4 Mai	1.800.000	marquée	marquée	marquée	2 o/o	6.000	28 o/o	60 o/o	1 o/o	9 o/o	2 o/o	»	»	»	0,60	1,6	»	»	»
16 Mai	3.000.000	marquée	marquée	marquée	1 o/o	10.000	23 o/o	66 o/o	3 o/o	8 o/o	0	»	»	»	0,80	1,3	»	»	»
23 Mai	3.600.000	existe	existe	existe	»	6.500	21,5 °/o	57,5 °/o	6,5 °/o	14,5 °/o	0	légèrement forte	10'	»	»	1,1	Hemolyse init. à 4,5 Hemolyse totale à 3	non	non
14 Juin	4.650.000	non	non	non	»	14.000	19 o/o	67 o/o	1 o/o	13 o/o	0	»	»	»	0,85	0,90	»	»	»
4 Juillet	4 700.000	non	non	non	»	11.000	40 o/o	52 o/o	0	8 o/o	0	normale	»	»	0,95	1	»	»	»

(1) Tous les examens ont été pratiqués au laboratoire des cliniques de l'Hôpital Suburbain par Mlle le Docteur Marthe GIRAUD et Georges ROMANS que nous remercions ici.

La quatrième grossesse, en 1906, s'est terminée à terme, par la naissance d'une enfant morte à 6 mois de rougeole. Cet enfant avait été mis en nourrice.

La maladie qui amène cette femme à l'hôpital aurait commencé au sixième mois d'une cinquième grossesse, dont le début remonte au 10 janvier 1923.

Le début de la maladie se serait marqué par une crise convulsive qui paraît pouvoir être identifiée à une crise d'éclampsie. La femme présentait, à ce moment-là, de l'œdème des membres inférieurs. Consulté, un médecin ordonna le régime lacté absolu, à la suite de quoi la crise convulsive ne se reproduisit plus. Cependant, certains troubles persistèrent et la femme commença à se plaindre d'une grande lassitude, avec dyspnée *sine materia*, présence d'albumine dans les urines et état subfébrile (38°). L'état s'aggravant progressivement, son médecin conseilla à la malade d'entrer à la Maternité de Montpellier, où elle arriva le 2 septembre.

Avant son entrée, la malade avait présenté des pertes sanguines, survenues à l'occasion d'un toucher et s'accompagnant de douleurs très vives, au point que la malade les prit pour les douleurs du travail. Ces pertes rouges, peu abondantes, ne durèrent qu'un seul jour, mais les douleurs persistèrent. A la maternité on remarqua la pâleur de la malade qui la disait habituelle. La femme, d'ailleurs, attirait surtout l'attention sur des douleurs vésicales. Un examen pratiqué montra une légère douleur de la vessie à la pression, des urines troubles, foncées, mais se clarifiant à la chaleur, avec présence d'albumine. L'examen microscopique montrait la présence assez abondante de sang, sans globules de pus.

Par ailleurs, la capacité vésicale était parfaitement normale: on pouvait pousser dans la vessie une injection de 180 cc. sans éveiller le besoin d'uriner.

L'examen obstétrical, le 2 septembre, donnait:

Hauteur utérine: 27 cm.;

Présentation du sommet mobile. Dos à gauche;

Bruits du cœur fœtal: bons à gauche.

A ce moment, l'examen des divers appareils donnait:

Appareil respiratoire:

En arrière: submatité aux deux bases;

Respiration soufflante.

En avant: submatité sous- claviculaire plus marquée à droite.
Respiration soufflante;
Ni toux, ni expectoration. Dypsnée d'effort.

Appareil circulatoire:
Pouls un peu rapide, mou, dépressible.
Cœur: souffle mésosystolique.

Rien à signaler au niveau des divers autres appareils.

Six jours après son entrée à la Maternité, la malade, au huitième mois de sa grossesse, entre en travail.

Premières douleurs, le 8 septembre, à 21 heures.

Le 9 septembre, à 5 heures, expulsion d'un enfant de 44 cm., pseant 1.700 gr. et qui n'a vécu qu'une heure.

A 5 h. 10, délivrance naturelle, avec perte de sang à peine normale.

Placenta pesant 850 gr., à sillons profonds et particulièrement décoloré.

La parturiente, qui reste fébrile pendant toutes ses suites de couches, quitte la maternité le dix-huitième jour après son accouchement, ayant encore 38° de fièvre le soir. Cette fièvre reste d'ailleurs inexpliquée, l'involution utérine se faisant de façon absolument normale.

Rentrée chez elle, la malade qui, à la Maternité, était tenue au régime lacto-végétarien, se remet à un régime ordinaire.

De ce jour s'est installé un état gastro-intestinal, avec vomissements, diarrhée profuse, extrêmement abondante (10 à 15 selles par 24 heures).

Une cystite même se serait installée, consécutivement à cette diarrhée, dont il ne reste d'ailleurs aucune trace au moment où la malade arrive dans le service de clinique médicale.

Nous voyons la malade, à son entrée, le 27 novembre 1923.

Dès l'abord, nous sommes frappés de la décoloration extrême des téguments. La peau a une teinte jaune, couleur de vieille cire. Les muqueuses sont absolument décolorées. Il y a un amaigrissement notable, ainsi qu'en témoignent les nombreux plis de peau, contrastant avec l'œdème des membres inférieurs.

L'examen des divers appareils donne les résultats suivants:

Appareil respiratoire. — Dyspnée intense *sine materia.* Aucun signe sthétoscopique ne peut être mis en évidence.

Appareil digestif. — Anorexie à peu près absolue depuis déjà

trois semaines au moins. La malade a du muguet. Elle présente, en outre, une diarrhée profuse, verdâtre, avec un minimum de 20 selles dans les 24 heures. La malade, très atteinte au point de vue physique, se souille dans son lit. Pas de sang dans les selles. On n'a pas rencontré non plus ni parasites, ni œufs.

Appareil circulatoire. — Pouls: petit, rapide, filant.

Tension: Mx, 11; Mn, 7, au Vaquez-Laubry.

Au cœur, souffle mésosystolique intense, ne se propageant pas, avec maximum à la base.

Bruit de diable aux jugulaires.

Appareil génito-urinaire. — Le toucher vaginal ne révèle rien de particulier. Utérus petit, col fermé. Rien au niveau des divers culs-de-sac.

L'examen des urines a été difficile à pratiquer, la malade perdant à peu près toutes ses urines.

Dans la petite quantité qu'on a pu recueillir, on a pu mettre en évidence la présence d'albumine (0 gr. 50 environ).

Système nerveux. — Femme optimiste, à intelligence encore suffisante, bien qu'il y ait un léger degré d'obnubilation. Asthénie complète: le moindre mouvement détermine un grande fatigue. Les divers réflexes sont normaux; la sensibilité est absolument intacte.

La malade est fébrile. La température oscille entre 38° et 39°.

Le 27 novembre, l'hémoculture en bouillon reste négative, ainsi d'ailleurs que la réaction de Bordet-Wassermann, pratiquée deux jours après.

Examens hématologiques pratiqués le 30 novembre 1923:

Globules rouges	980.000 par mm. cube
Globules blancs	4.500
Hémoglobine	0 gr. 35
Valeur globulaire	1,80

Formule leucocytaire:

Polynucléaires neutrophiles et basophiles..	69 0/0
Lymphocytes	19
Mononucléaires	5
Polynucléaires éosinophiles	2
Myélocytes	5 0/0

Il n'y a ni anisocytose, ni pécilocytose. Nous n'avons pas vue d'hématies nuclées.

Mesure de la résistance globulaire:

Hémolyse initiale à..... 5,5

Hémolyse totale à..... 3,3 environ

Nous n'avons pu mettre en évidence dans le sang de la malade, ni d'iso, ni d'autohémolysines.

Le dosage de la cholestérine du sérum, pratiquée selon la méthode colorimétrique de Grigaut, a donné le résultat suivant:

Cholestérinémie le 30 novembre.. 1 gr. 02

Evolution. — Dans les trois jours qui ont suivi l'entrée de la malade à l'hôpital, la fièvre a progressivement baissée jusqu'aux environs de la normale.

L'état général s'aggravait, pourtant, progressivement.

La diarrhée s'accentuait encore, l'intelligence sombrait, quelques épistaxis, peu abondantes, se produisaient, et la malade succombait, dans le marasme le plus complet, le 2 décembre, à 8 heures du matin, alors qu'on se préparait à lui faire une transfusion sanguine.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

En résumé: Il s'agit d'une femme de 40 ans, multipare, qui, au cours de sa cinquième grossesse, au sixième mois, a été atteinte d'une anémie grave qui a déterminé l'accouchement prématuré d'un enfant qui n'a survécu qu'une heure.

La maladie s'est sensiblement aggravée dans le *post partum*, au point de prendre l'allure d'une anémie pernicieuse, avec 980.000 globules rouges par millimètre cube, et sans aucun signe de réaction médullaire.

Nous regrettons que l'impossibilité dans laquelle nous nous sommes trouvé de pratiquer l'autopsie ne nous ait pas permis de contrôler anatomiquement le caractère aplastique que cette anémie présentait en clinique.

Nous attirons l'attention, tout particulièrement, sur le chiffre extrêmement bas de la cholestérinémie, qui n'était, chez notre malade, que de 1 gr. 02.

A côté des deux observations personnelles que nous apportons, nous avons colligé 91 observations, empruntées à la littérature médicale. Nous ne pouvions songer à donner dans notre thèse toutes ces observations *in-extenso*. D'un autre côté, leur résumé n'apporterait rien de plus à notre travail. Aussi nous sommes-nous borné à donner le nom de chaque auteur, avec le nombre

de cas à lui empruntés. En outre, nous avons signalé, par un astérisque, dans notre index bibliographique, chacune des publications dans lesquelles le lecteur pourra retrouver les observations que nous avons nous-même étudiées.

Ces observations se répartissent entre les divers auteurs, ainsi qu'il suit:

Aubertin	1 cas	Jambon	1 cas
Aubertin et Ribierre	2 —	Joussewitch	3 —
Audebert et Dalous	1 —	Lepage	2 —
Baratch	3 —	Lévi	7 —
Barjon et Cade	1 —	Massary (de) et Weil	1 —
Barlatier	1 —	Mouisset et Petitjean	1 —
Baylac et Pujol	1 —	Osler	1 —
Bérard	1 —	Pagès	1 —
Bertino	6 —	Paquet	1 —
Boissard et Verdoux	1 —	Petersen	3 —
Bourret	3 —	Plauchu	1 —
Bovi	1 —	Plauchu et Charlet	1 —
Carrieu et Œconomos	2 —	Plauchu et Rigaud	1 —
Chaton	1 —	Ravano	1 —
Cleisz	1 —	Ribemont-Dessaignes	1 —
Clivio	7 —	Roger	1 —
Decroix	1 —	Sauvage et Vincent	1 —
Ecalle	1 —	Signorelli	1 —
Esch (P.)	6 —	Spire et Perrin	1 —
Fabre et Bourret	2 —	Tchertkoff	2 —
Fabre et Trillat	1 —	There	1 —
Findley	1 —	Varado	1 —
Garipuy et Claude	1 —	Vermelin et Vigneul	2 —
Gilbert et Garnier	1 —	Véron	4 —
Godlewsky	1 —	Voron et Genest	1 —
Herrgott	1 —		

PREMIÈRE PARTIE

LES ANÉMIES DU TYPE PERNICIEUX AU COURS DE LA GROSSESSE

REVUE GENERALE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

L'histoire des anémies pernicieuses de la grossesse ne pourrait que très artificiellement être séparée de celle des anémies pernicieuses en général. L'anémie de Biermer a été, en effet, longtemps considérée comme une entité morbide, survenant dans diverses conditions étiologiques prédisposantes, parmi lesquelles la grossesse, la condition déterminante restant ignorée des auteurs.

Aujourd'hui, cette maladie est considérée comme un syndrome reconnaissant une unité symptomatique assez affirmée, mais pouvant apparaître sous l'influence des causes les plus diverses.

On ne peut donc écrire un chapitre d'histoire de la maladie de Biermer, sans faire la part de la confusion qui a régné au début dans son étude et sans suivre, pas à pas le travail d'analyse qui a succédé à une étude par trop synthétique.

C'est dans les *Cliniques Médicales* d'Andral que l'on trouve rapporté le premier cas d'anémie pernicieuse chez une accouchée.

Channing, aux Etats-Unis (1832) et Addison, en Angleterre (1851), en publièrent ensuite quelques observations.

Ces cas sont, cependant, quelque peu incertains.

C'est Lebert, de Zurich, qui, en 1854, publia trois cas très nets d'anémie pernicieuse progressive chez la femme enceinte, sous le nom de *chlorose puerpérale aiguë*.

Samuel Wicks, en 1857, rapporta deux nouveaux cas de la maladie, terminés tous les deux par la mort des malades.

En 1860, Kriesinger publia également plusieurs cas. Mais c'est à Biermer, sans contestation aucune, que revient l'honneur d'avoir, en 1868, groupé les faits épars et décrit une nouvelle entité morbide à laquelle il donna le nom d'anémie pernicieuse progressive.

Aussi est-ce en toute justice que le nom de Biermer reste attaché à celui de la maladie qui nous occupe, bien qu'en Angleterre la priorité lui soit contestée à tort, selon nous, au profit d'Addison.

La même année, Trousseau, dans ses cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu, cite deux observations et signale la présence presque constante d'hémorragies rétiniennes.

En 1869, Perroud, de Lyon, rapporte un cas survenu chez une femme enceinte, terminé par la mort, et pour lequel il incrimine la stéatose hépatique.

En 1871, Gusserow observe, à Zurich, cinq nouveaux cas terminés par la mort, et il émet l'hypothèse que la maladie se développe sous l'influence de causes locales, plutôt que du fait des conditions sociales, comme le pensait, au contraire, Biermer. Quant à la grossesse, elle n'interviendrait que comme cause prédisposante. Ponfick, en 1873, veut voir dans la dégénérescence graisseuse du cœur le *primum movens* de l'affection.

C'est Quincke qui, le premier, signale, en 1876, la présence de déformations globulaires et de la sidérose des organes. De cet auteur, également, date le démembre-

ment de l'anémie de Biermer en tant qu'entité morbide, au profit de l'idée du syndrome relevant des causes différentes. Il existerait, d'après Quineke, entre l'anémie pernicieuse et l'anémie banale, un rapport analogue à celui qui existe entre « l'urémie et le léger mal de tête ».

En 1876, Hayem pratique, pour la première fois, l'examen de la valeur globulaire et la trouve élevée.

La même année, encore, Lépine, de Lyon, étudie la maladie, et, contrairement à l'opinion de Quincke, admet l'unité morbide de l'anémie pernicieuse progressive qu'il propose de diviser en trois variétés:

1° Anémie progressive splénique et médullaire;

2° Anémie progressive gastro-intestinale;

3° Anémie progressive gravidique.

Joeller, dans sa thèse de 1876, prétend que des grossesses successives peuvent suffire à provoquer une anémie pernicieuse.

Laache, en 1883, donne comme symptôme le plus important de la maladie, l'élévation de la valeur globulaire, ainsi que la présence, dans le sang, de mégaloblastes fortement colorés.

L'opinion de Quincke, envisageant l'anémie pernicieuse progressive comme le terme ultime d'anémies banales d'étiologie diverse, devait s'accréditer plus encore quand Baümler, en 1881, et Sahli, en 1883, signalèrent chez les mineurs l'existence d'anémies pernicieuses dues à l'ankylostome duodénal.

Ce nouveau chapitre d'étiologie devait s'enrichir rapidement. En effet, dès 1884, Reyher, précédant Runeberg de quatre ans, firent connaître qu'ils avaient observé des cas d'anémie pernicieuse, chez divers sujets porteurs d'un autre parasite intestinal: le *botriocéphalus latus*.

Frankenhauser, ensuite, pense que l'anémie pernicieuse est sous la dépendance d'une infection.

En 1886, Silberman provoque, par injection de substances hémolysantes, des lésions de sang chez le chien, et un tableau clinique très ressemblant avec l'anémie pernicieuse.

Hunter, le premier, en 1888, parle d'intoxication dans les anémies pernicieuses, la source de cette intoxication devant être cherchée dans le tube digestif.

Tarnier, en 1892, ne croit pas qu'il existe une anémie pernicieuse des femmes enceintes; il y aurait une anémie pernicieuse chez les femmes enceintes et l'accouchement prématuré n'arrêterait pas la marche de la maladie.

Merletti, au contraire, croit aux bons effets de l'interruption de la grossesse (1898).

Plicot, dans sa thèse (1895), conclut à la non entité morbide de l'affection et pense qu'il faut rechercher sa cause dans une auto-intoxication gravidique.

Hayem (1900), dit que l'anémie pernicieuse est un syndrome tantôt symptomatique, tantôt protopathique. La persistance de la rétractilité du caillot et une proportion élevée d'hématoblastes seraient des signes absolument propres à l'anémie symptomatique même extrême.

Erlich, en 1900, prétend que l'anémie pernicieuse est une anémie à mégaloblastes, due à la transformation embryonnaire de la moelle osseuse.

Clivio, en 1901, accorde une influence prépondérante à la grossesse dans la production de la maladie, et aurait obtenu quelques succès en provoquant l'accouchement prématuré.

En 1904, Lad. Syllaba, examinant le sérum de cinq femmes atteintes d'anémie pernicieuse, y rencontre des

preuves évidentes d'hémolyse. « Ainsi tombent, dit-il, les théories qui cherchent l'origine de l'anémie pernicieuse, l'affection primitive des organes hématopoiétiques ».

Hayem, en effet, admettait que c'est à une lésion primitive des organes hématopoiétiques que ressortissaient le plus grand nombre de cas d'anémie pernicieuse qui devenait ainsi une anémie par anhématopoïèse.

Aubertin, dans sa magnifique thèse, en 1905, apporte de la clarté dans la classification des anémies pernicieuses en les distinguant, suivant leur formule hématologique, en anémies aplastiques et anémies orthoplastiques.

Mlle Vaindrack, en 1905, étudie, dans sa thèse, les anémies pernicieuses de la grossesse et conclut à l'influence de l'auto-intoxication gravidique dans la production de la maladie, frappant surtout les débilitées et étant favorisée par toutes les causes qui diminuent la résistance de l'organisme.

Bertino, en 1907, attire l'attention sur la disposition géographique de la maladie et se déclare partisan de l'interruption de la grossesse.

Robert, de Lyon, se décide lui aussi pour l'interruption.

Lévi, de Turin, en 1910, admet l'origine de la maladie dans les lésions du tractus gastro-intestinal, se ralliant ainsi à l'opinion émise par Hunter.

Magnes (1910), se déclare partisan de l'interruption de la grossesse et rapporte dans sa thèse vingt cas de guérison de la maladie.

De nombreux travaux ont encore été publiés ces dernières années, parmi lesquels nous citerons: les thèses de Tchertkoff, de Jousselin, de Deluen, de Scheveler, de

Maffre-Baugé, en France; les travaux de Huguenin et de Joussewitch, à Genève; ceux de Bauereisen (1911), Wolf (1914), Esch (1921), Beckmann (1921), Rumpf (1923), dans les pays de langue allemande.

Nous signalerons, en outre, l'excellente monographie de Ekkert Petersen, de Copenhague (1918), dans laquelle l'auteur admet le grand rôle joué par la grossesse dans la production des anémies pernicieuse, et se déclare partisan de l'interruption de la grossesse.

Tout récemment, enfin (janvier 1924), Aubertin apporte dans un excellent article, l'appoint de sa haute compétence à l'étude de ces anémies pernicieuses, développées pendant la grossesse, et il admet leur parfaite unité symptomatique, étiologique, évolutive et pathogénique.

La tendance générale actuelle est, d'ailleurs, de considérer l'anémie pernicieuse de la grossesse comme une maladie due à une hémolyse exagérée, sous la dépendance vraisemblable mais non démontrée d'une auto-intoxication gravidique.

CHAPITRE II

ETIOLOGIE

Un grand nombre de causes ont été invoquées, à diverses reprises, comme étant susceptibles de provoquer le syndrome d'anémie pernicieuse chez la femme enceinte. Nous allons les étudier successivement.

1° *L'hérédité* a été invoqué par quelques-uns; elle ne semble pas jouer de rôle important, du moins dans les anémies de la grossesse, bien que nous relevions dans la thèse de Baratch le cas d'une femme morte de cette maladie à laquelle déjà l'une de ses sœurs avait succombé auparavant.

2° *Influence de l'âge.* — Immerman écrit à ce sujet: « Il me semble, d'après mes observations, que la maladie soit plus fréquente chez les femmes de 20 à 40 ans. »

Deluen, étudiant pour les 50 cas qu'il a réunis, l'influence de l'âge, a trouvé:

De 20 à 30 ans.....	24 cas
De 30 à 45 ans.....	26 cas

Kindleys (Roberts), d'après l'étude qu'il a faite de 191 cas d'anémie pernicieuse de la grossesse, indique, ainsi qu'il suit, les rapports de la maladie avec l'âge des malades:

Moins de 20 ans.....	11 cas
De 20 à 40 ans.....	149 cas
De 40 à 45 ans.....	28 cas
Au-dessus de 45 ans...	8 cas

Schevelev donne les indications suivantes, à propos de 47 cas:

De 20 à 25 ans.....	7 cas
De 25 à 30 ans.....	14 cas
De 30 à 35 ans.....	17 cas
De 35 à 40 ans.....	6 cas
Au-dessus de 40 ans.....	3 cas

Pour ce qui nous concerne, sur le 93 observations que nous avons compulsées, les cas se répartissaient suivant l'âge ainsi qu'il suit:

De 20 à 24 ans.....	20 cas
De 25 à 29 ans.....	26 cas
De 30 à 34 ans.....	28 cas
De 35 à 39 ans.....	9 cas
De 40 à 42 ans.....	10 cas

C'est donc de 20 à 35 ans que la maladie se présente avec le maximum de fréquence. Cela n'a d'ailleurs rien que de très naturel, ces limites étant aussi celles de la plus grande activité génitale chez la femme.

Dans les observations que nous avons dépouillées, la malade la plus jeune avait 20 ans; la plus âgée, 42 ans.

3° *Antécédents pathologiques.* — Les antécédents chloro-anémiques nous paraissent présenter une réelle importance. On les retrouve signalés fréquemment dans un grand nombre d'observations:

Tchertkoff les a rencontrés dans 40 o/o des observations. Nous avons trouvé signalées la chlorose ou

l'anémie dans 31 observations sur le 94 que nous avons dépouillées. Quelquefois, comme l'a remarqué Aubertin, il existe une prédisposition évidente à l'anémie pernicieuse, chez certaines malades dont chaque grossesse s'est accompagnée d'une anémie du type pernicieux.

Tel est le cas de la malade de Signorelli, et de celle de Vermelin et Vigneul: cette dernière succomba à une anémie pernicieuse survenue au cours de sa deuxième grossesse, après avoir guéri précédemment d'une très grave anémie du type pernicieux, développée pendant sa première gestation.

Telle autre malade d'Herrgott présenta à chacune de ses quatre premières grossesses une anémie légère et succomba ensuite au cours de sa cinquième gestation à une anémie du type pernicieux.

Lequeux, enfin, a rapporté le cas d'une femme qui, au cours de deux grossesses consécutives, présenta chaque fois une anémie pernicieuse très grave et guérit parfaitement dans les deux cas.

La tuberculose a été quelquefois rencontrée chez les malades atteintes du syndrome de Biermer. Nous ne pensons pas que son rôle soit évident.

La syphilis a été également incriminée. Il en est ainsi dans une observation de Ribemont-Dessaignes et dans une autre de Cleisz. Dans ces deux cas on n'avait pu relever chez le malade d'accidents ou de troubles qui pussent faire songer à la syphilis. Seule, la réaction de Wassermann vint prouver les méfaits du tréponème.

A ce propos, nous rappellerons que dans notre observation 1 nous avons également trouvé une réaction de Wassermann très fortement positive en dehors de tout signe clinique de syphilis. Sans aucun traitement spécifique préalable, notre malade guérit parfaitement, et une

fois la régénération sanguine obtenue, la réaction devint négative.

Des faits analogues ont été signalés par Touraine (1920) et Salloz (1922). Dans les anémies extrêmes, la réaction de Wassermann pourrait être positive en dehors de toute spécificité.

Aussi nous pensons qu'on ne saurait être autorisé à admettre, en dehors de tout signe clinique évident le rôle étiologique de la syphilis.

4° *Infuence de la multiparité.* — Nous trouvons cette influence invoquée presque partout, par un grand nombre d'auteurs. Ce facteur étiologique, de grande importance pour Gusserow, Quinquaud, Dujardin-Beaumetz, Hayem, serait à lui seul capable, pour d'aucuns, de déterminer l'anémie pernicieuse gravidique.

Son influence nous paraît quelque peu surfaite.

Sur les 87 observations étudiées par Tchertkoff, 15 cas concernaient des primipares, et dans 30 o/o de l'ensemble des cas il s'agissait de secondipares.

Quant à nous, les 94 observations que nous avons étudiées se répartissent ainsi qu'il suit:

Primipares . . .	13 cas	
Secondipares . .	19 cas	
III pares . . .	22 cas	
IV pares . . .	15 cas	
V pares . . .	7 cas	
VI pares . . .	3 cas	
VII pares . . .	3 cas	
VIII pares . . .	3 cas	
IX pares . . .	2 cas	
X pares . . .	1 cas	(de Lévy)
XII pares . . .	1 cas	(de Lepage in thèse Jousselin)

Dans quatre observations nous n'avons pas trouvé d'indications sur le nombre de grossesses antérieures.

Comme on peut le voir, d'après notre statistique, ce ne sont pas les grandes multipares qui sont le plus souvent atteintes. Au contraire, le plus grand nombre de cas se rencontre chez les femmes ayant présenté deux, trois, quatre grossesses. Quant à ce qui touche aux primipares, on conviendra qu'elles sont loin d'être épargnées, ce qui nous permet de n'accepter la multiparité, dans l'anémie pernicieuse de la grossesse, que comme un facteur qui, dans quelques cas, pourrait jouer un seul rôle prédisposant, bien qu'assez incertain.

Aubertin, cependant, dans un récent article, dit, à ce sujet: « Nous ne pouvons que confirmer la notion classique et toutes les malades (sauf une) que nous avons observées avaient eu des gestations nombreuses et rapprochées ».

Pour ce qui nous concerne, nous infirmons nettement cette notion.

Ce que nous avons dit de la multiparité, nous le répétons pour ce qui est de l'allaitement prolongé dont le rôle nous paraît avoir été quelque peu exagéré.

5° *L'influence de la misère physiologique* a été, depuis Biermer, souvent invoquée.

« Cette anémie, disait Trousseau, survient à la suite de fatigues physiques démesurées, d'une mauvaise alimentation, d'un allaitement trop longtemps continué et continué dans de mauvaises conditions, anémie commune, surtout chez les pauvres filles qui deviennent mères et veulent remplir leur devoir maternel tout en se livrant à un travail trop peu rétribué qui ne leur permet pas de se nourrir convenablement. »

Et, d'autre part, Lépine écrivait, lui aussi:

« Et quand on réfléchit à ce que doit produire l'action combinée de ces deux facteurs, misère physiologique sous toutes ses formes, grossesses répétées, on ne peut guère s'étonner qu'ils suffisent à développer une anémie grave chez un sujet prédisposé. Entre celle-ci, relativement rare, se terminant par la mort, et l'anémie légère, si commune après l'accouchement et la lactation (surtout chez les femmes qui ont été chlorotiques à la puberté), il n'y a qu'une différence de degré et de terrain ».

Deluen attache, lui aussi, une grande importance à ce facteur étiologique et il écrit: « Parmi celles (les observations) que nous avons lues, aucune des malades n'appartenait à la classe aisée. »

Cette affirmation ne saurait être intégralement maintenue. Dans les observations que nous avons dépouillées, nous avons noté un cas où la malade appartenait à la classe riche (cas de Thère, de Vichy) et un cas où la maladie s'était développée chez une femme de la classe aisée (cas de Plauchu et Charlet).

Que les cas relevés dans ces derniers milieux soient peu nombreux, il n'y a là rien qui doive nous surprendre: outre que c'est dans l'ordre des rapports proportionnels des classes sociales entre elles, il faut admettre que ce sont surtout nos malades d'hôpital qui nous donnent matière à publications. Or, les hôpitaux et les maternités sont certainement peu fréquentées par les femmes aisées ou riches.

Il est certain, toutefois, qu'il faut reconnaître à la misère physiologique sous toutes ses formes (travail exagéré, alimentation insuffisante, habitation insalubre, air confiné, etc...) une influence débilitante qui prédispose à la maladie; qu'il s'agisse, d'ailleurs, d'anémie pernicieuse ou de tout autre processus pathologique.

6° *Influences locales.* — A côté de cette conception de Biermer, affectant à la misère physiologique un rôle étiologique prépondérant, s'est fait place, dès 1871, avec Gusserow, cette idée que des causes locales pouvaient être mises en cause. C'était là, aussi, l'opinion de Quincke qui n'avait vu que deux cas, en quatre ans, à Lausanne, tandis qu'il en avait observé dix cas, en deux ans, à Berne et à Zurich.

Lazarus a noté la fréquence de la maladie à Zurich. Ferroni, Clivio, Bertino, Merletti, Michelli, en Italie, ont vu que l'anémie pernicieuse était particulièrement fréquente dans certaines régions très limitées. Sur 60 cas, en effet, d'après Merletti et Bertino, 35 sont du Borgo san Domino, et 27 des alentours de Parma.

En France, il est classique d'admettre que la maladie se présente avec une fréquence moindre. Bar, en vingt années de pratique hospitalière, n'en a observé que trois cas.

Tchertkoff, dans sa thèse, répartit ainsi ses observations:

Dans toute la France	27 cas
A Zurich, seulement	23 cas
En Italie, dans le district de Parma	40 cas
En Allemagne	3 cas

A quoi peuvent tenir ces différences d'un pays à l'autre?

Avec Agasse-Lafont, nous pensons que cette fréquence régionale n'est qu'apparente. La plupart des statistiques sont anciennes et répondent à une époque où l'on ne savait pas diagnostiquer la maladie.

Depuis ce temps-là, de nombreux cas ont été rapportés dans tous les pays: en France, en Italie, en Allemagne, en Suisse, aux Etats-Unis, en Autriche, en An-

gleterre, au Danemark, et nous croyons qu'une statistique qui réunirait les cas rapportés dans les vingt dernières années rétablirait à peu près l'équilibre entre les diverses contrées.

Il semble pourtant que la fréquence de la maladie ait été plus grande en Italie, dans les régions que nous avons déjà nommées.

Peut-être l'explication tient-elle aux conditions de vie que Deluen relate dans sa thèse.

« C'est le pays de prédilection de la pellagre. Les marais y sont abondants et souvent les femmes y travaillent pendant des heures dans l'eau chauffée par le soleil et putréfiée; de temps en temps, elles doivent se baisser pour détacher les sangsues qui montent à leurs jambes. »

N'y a-t-il par là de quoi éveiller l'idée de ces anémies paludéennes ou par parasitisme intestinal aujourd'hui bien connues?

Beaucoup trop d'observations sont muettes sur la recherche de ces causes pour que nous puissions admettre dans tous les cas l'unique influence de la grossesse.

Pour ce qui est de la fréquence de la maladie en Suisse, il ne faut pas oublier non plus que nombreux y sont les cas de parasitisme intestinal par l'ankylostome ou le botriocéphale.

Nous pensons donc, avec Petersen: « Qu'il ne semble pas qu'on puisse soutenir la théorie qui veut faire de l'anémie pernicieuse, une maladie spéciale à certaines contrées ».

7° *Influence de la grossesse.* — Nous arrivons là à un sujet fort discuté. Quel rôle joue l'état de grossesse dans le déterminisme de la maladie qui nous occupe?

Est-ce un simple rôle prédisposant? Est-ce, au con-

traire, un rôle efficient, et parfaitement suffisant à lui seul, pour créer l'anémie?

N'y a-t-il, enfin, entre l'existence de la maladie et l'état de grossesse qu'un simple rapport de coïncidence chronologique? Autant de questions qui méritent qu'on s'y arrête.

Il est certain que des anémies de cause très diverse peuvent évoluer pendant la grossesse, sans affecter avec elle le moindre rapport de causalité. Nous écartons ces cas où la grossesse n'apparaît que comme un facteur de pure coïncidence.

Mais dans le cas où la grossesse seule paraît pouvoir être mise en cause, les diverses recherches cliniques n'ayant pu découvrir aucun autre élément étiologique, comment faut-il envisager son rôle?

De nombreux auteurs estiment que l'anémie pernicieuse des femmes enceintes n'est pas une maladie particulière à existence autonome, mais qu'elle ne constitue qu'un cas particulier de l'anémie pernicieuse commune dont les causes nous échappent.

C'est là l'opinion de Tarnier. C'est aussi celle de Garipuy, pour qui « une anémie pernicieuse, parce qu'elle survient chez la femme enceinte, ne doit pas être, de ce fait, rangée dans le cadre des anémies symptomatiques.»

Pour Rudaux, également, « l'anémie pernicieuse est indépendante de la grossesse et il n'y a entre elles aucune relation de cause à effet, mais seulement une pure coïncidence.»

Resinelli admet de même qu'il est impossible de considérer la maladie comme une entité morbide spéciale à la grossesse. C'est encore l'avis de Sbisa et de Lazarus.

Clivio, au contraire, en 1901, prétend que le grossesse

joue dans l'étiologie de l'anémie pernicieuse un rôle prépondérant, et recommande, en conséquence, l'accouchement prématuré.

Agasse-Lafont considère aussi l'anémie pernicieuse de la gestation comme symptomatique.

C'est aussi l'opinion de Koumane, Maffre-Baugé, Bertino, Robert, Vermelin et Vigneul, Magnes, etc...

A cette dernière opinion se rangent aussi Petersen et Aubertin.

Ce dernier auteur s'exprime sur ce sujet en ces termes:

« ...Nous pensons, d'après l'étude comparée de nombreux cas d'anémies graves dont un certain nombre chez des femmes enceintes, que l'anémie pernicieuse gravidique a des caractères assez spéciaux au point de vue clinique et hématologique et qu'entre autres, n'aurait-elle que cette particularité — unique dans l'histoire des anémies graves — de pouvoir guérir en quelques semaines par la simple expulsion du fœtus, elle mériterait une place à part dans la description des anémies du type pernicieux. »

C'est pour ces même raisons que nous nous sommes rangé aux côtés d'Aubertin sur ce sujet, nous réservant d'essayer de résoudre, par la suite, la question difficile que pose le fait de considérer la grossesse comme le facteur étiologique essentiel de ces anémies du type pernicieux.

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE

Le premier fait que nous voulons souligner en entreprenant ce chapitre, c'est la difficulté dans laquelle on se trouve de noter le moment et le mode de début de la maladie.

Tous les auteurs sont, en effet, d'accord pour convenir de l'insidiosité et de la lenteur d'apparition des premiers symptômes. Au début, la maladie est très bien supportée par les malades qui mettent sur le compte de la grossesse les malaises qu'elles ressentent. Pour cette raison, peu d'entr'elles consultent. Il faut avouer, d'ailleurs, que les médecins qui verraient les malades à ce moment là risqueraient fort de ne point reconnaître à ses premiers stades une maladie à laquelle on ne pense guère dans la pratique courante en raison même de sa rareté.

Aussi sommes-nous fort mal renseignés sur le mode de début des anémies graves de la grossesse et devons-nous nous contenter des quelques notions que nous avons recueillies de la bouche même des malades sur leurs commémoratifs.

Sur un grand nombre d'observations, nous avons trouvés notés des renseignements sur le mode de début de la grossesse. Il s'agit fréquemment d'une grossesse

pénible, dès le début de laquelle sont apparus des vomissements fréquents, des vertiges, des malaises qui témoignent déjà d'une certaine intolérance de l'organisme maternel pour la grossesse qui se développe.

Ce sont donc, dès le début, des signes sympathiques quelque peu affirmés, d'une grossesse, commençante.

Peu à peu, les premiers symptômes se précisent, mais ne prennent guère leurs nets caractères que *dans la seconde moitié de la grossesse.*

Le premier symptôme subjectif qu'accuse la malade est la fatigue: c'est une lassitude, une sensation de faiblesse que la femme met sur le compte de sa grossesse, sans s'en préoccuper davantage. Un autre symptôme qui attire l'attention est la dyspnée, survenant sans cause, sans qu'on puisse trouver une explication. Les œdèmes sont également souvent précoces et ce sont eux surtout qui inquiètent la malade et l'amènent à consulter. Complétant ce tableau, un pâleur qui va s'accentuant tous les jours s'installe peu à peu.

Souvent, d'ailleurs, tous ces symptômes restent relativement discrets: la femme continue à vaquer à ses occupation et ce n'est que vers le septième ou le huitième mois qu'elle se décide à prendre conseil d'un médecin, alors que la maladie est entièrement constituée et dès lors parfaitement reconnaissable.

A la période d'état, l'aspect de la malade est typique.

Les téguments sont d'une pâleur intense, non pas verdâtre, comme dans la chlorose, non pas jaune-paille, comme dans le cancer, mais d'une paleur que Hayem a bien définie en la nommant « pâleur de la mort ». Quelquefois, les conjonctives présentent une teinte subictérique et la peau prend la coloration de la vieille cire, intermédiaire au subictère et à la pâleur. Les muqueuses

sont décolorées. On est frappé tout de suite du contraste qui existe entre la pâleur de la malade et son embonpoint entièrement conservé.

Au point de vue subjectif, la malade se plaint surtout d'une grande faiblesse qui l'oblige souvent à rester confinée au lit, d'autant que, de façon constante apparaît une dyspnée importante: cette dyspnée, souvent continue, s'aggrave par les mouvements de la malade, même les plus anodins. Elle n'est sous la dépendance d'aucune lésion respiratoire: c'est une dyspnée *sine materia*.

Très souvent on note la présence d'œdèmes périphériques aux membres inférieurs. Dans quelques rares cas ils restent assez discrets; plus fréquemment, ils prennent une importance considérable, remontent sur tout les membres inférieurs, l'abdomen, la face où on les rencontre surtout au niveau des paupières, atteignant même parfois les membres supérieurs. Dans un cas rapporté par Deluen, l'œdème était appréciable, même au niveau de la paroi thoracique.

Les épanchements dans les diverses cavités séreuses se produiraient avec beaucoup de constance, mais resteraient assez peu importants pour ne pouvoir être appréciés du vivant de la malade.

Fait remarquable, ces œdèmes ne s'accompagnent que rarement d'albuminurie. Lorsque celle-ci existe, elle est faible, fugace, assez variable comme durée et moment d'apparition. Elle dépasse rarement 0 gr. 50 par litre.

Les œdèmes, que l'on voit de façon si constante dans les anémies pernicieuses et qui résistent au repos au lit, au régime lacté ou déchloruré, aux toni-cardiaques, pourraient peut-être trouver leur explication dans les variations des rapports des lipoïdes du sang, dont le rôle dans la pathogénie de certains œdèmes a été bien mis en lumière par Delezenne et Fourneau.

Troubles digestifs. — Quelquefois, les premiers en date, ils dominent alors la scène au point que certains auteurs voient dans l'anémie pernicieuse le résultat d'une intoxication se développant chez des sujets atteints d'anachlorhydie.

Des troubles sont cependant quelquefois parfaitement absents. Plus souvent ils restent discrets. Leur accentuation nous a paru être un signe de mauvais augure. Quand ils existent, ces troubles se traduisent de façon exceptionnelle par de la polyphagie, comme nous l'avons remarqué dans notre observation I. Le plus souvent il s'agit d'une anorexie à peu près absolue, ou d'une dyspepsie parfois douloureuse.

Les vomissements manquent rarement. Capricieux, irréguliers, ils peuvent, à la période terminale de la maladie, aller jusqu'à l'intolérance gastrique absolue. Le plus souvent alimentaires, puis bilieux, ils augmentent parallèlement à la déglobulisation. Ils peuvent revêtir parfois le caractère de vomissements nettement hématiques, comme dans le cas rapporté par Paquet.

L'examen chimique du suc gastrique a donné des résultats contradictoires aux divers observateurs. Tandis que les uns (Cahn, Von Mering, Hayem, Grawitz) ont rencontré l'anachlorhydie, les autres (avec Ménetrier, Aubertin, Bloch, Hayem) ont trouvé des cas avec hypopepsie peu accusée.

La diarrhée, moins fréquente que les vomissements, apparaît presque de façon constante. Peu accentuée habituellement pendant la période d'état, elle devient à peu près incoercible à la période terminale de la maladie. Séreuse, de couleur verdâtre, d'odeur très fétide, elle détermine un grand nombre de selles (15 à 20 dans 24 heures. Quelquefois plus, comme dans notre observation II).

La paroi abdominale est flasque, sensible à la palpation.

Le foie est rarement volumineux, souvent fonctionnellement insuffisant pour Aubertin. Dans notre observation I nous l'avons trouvé légèrement augmenté de volume et quelque peu sensible dans la région vésiculaire.

Chauffard et Lœderich ont, d'ailleurs, décrit une forme ictérique de l'anémie pernicieuse.

Quant à la rate, elle est assez rarement palpable. Cependant Aubertin a remarqué un fait non signalé jusqu'ici et qui l'a frappé, à savoir un léger degré de tuméfaction de la rate qui est souvent augmentée de volume à la percussion et parfois même déborde le gril costal.

« Ce fait qui nous avait frappé cliniquement et anatomiquement, écrit Aubertin, dans les anémies gravidiques, nous l'avons retrouvé dans des observations publiées par différents auteurs, et *particulièrement dans les observations de malades ayant guéri* (Audebert et Dalous, Ecalle) ». Nous avons également fait cette constatation.

Dans notre premier cas, qui s'est terminé par la guérison, la rate dépassait les fausses côtes de trois travers de doigts. Il en était de même dans le cas rapporté dans la thèse de Magnes et dans lequel la malade a également guéri.

Dans les observations que nous avons étudiées, 17 fois nous avons trouvé signalée cette splénomégalie, et sur ces 17 malades, 3 seulement ont succombé.

C'est là un fait intéressant à noter.

Troubles cardio-vasculaires. — A l'examen du cœur et des gros vaisseaux, on peut mettre en évidence les signes qu'on a accoutumé de rencontrer dans la chlorose et les grandes anémies.

Le cœur est presque toujours dilaté. Cette dilatation peut être mise en évidence par la percussion ou la radioscopie.

Le pouls est petit, facilement dépressible, souvent dicrote. Habituellement accélé, il bat entre 100 et 140 pulsations à la minute. Les palpitations sont fréquentes, presque de règle.

Les carotides sont animées de battements; les jugulaires peuvent présenter le pouls veineux vrai ou faux. Il existe fréquemment un frémissement cataire à la base du cou, surtout à droite, et presque toutes les observations signalent l'existence d'un bruit de rouet ou bruit de nonne aux jugulaires. Le souffle oculaire peut souvent aussi être mis en évidence.

A la pointe, on entend un souffle, le plus souvent systolique, quelquefois méso-systolique ne se propageant pas, ayant les caractères des souffles anémiques.

La pression artérielle est ordinairement sensiblement abaissée. Pour Deluen elle est de 10 à 7 centimètres de mercure au Potain au lieu de 16 ou 18.

Les observations que nous avons consultées à ce sujet sont souvent muettes sur l'état de la pression artérielle. Dans celles où l'indication existe, sauf dans un cas, nous avons toujours trouvé une tension nettement inférieure à la normale (à l'appareil de Pachon).

Quelques auteurs ont cependant quelquefois trouvé une pression artérielle élevée. Le plus souvent, il s'agissait là de cas où la malade présentait une néphrite chronique, antérieure à sa maladie.

Troubles respiratoires. — Ils se résument, en général, en une dyspnée qui, légère au repos, augmente, à l'occasion de l'effort. C'est là une dyspnée *sine materia.*

L'auscultation des poumons est négative, sauf aux dernières périodes de la maladie, où l'on a pu rencontrer quelquefois des signes d'hydrothorax.

Ces troubles respiratoires seraient dus, d'après Grawitz, à l'insuffisance de l'hématose. Krauss a pourtant trouvé chez les anémiques graves des échanges respiratoires presque identiques à ceux de l'homme sain.

Syndrome hémorragique. — Bien que non constant, ce syndrome fait rarement défaut.

Des hémorragies se produisent fréquemment chez la femme gravement anémique, à titre d'épiphénomène, au décours de l'évolution.

Ces hémorragies sont surtout rencontrées dans les premiers stades de la maladie; elles se reproduisent et se multiplient dans les cas très graves, au voisinage du dénouement fatal.

Dans les observations que nous avons recueillies, nous les avons souvent rencontrées.

Les épitaxis paraissent être les plus communes. Nous les avons trouvées indiquées vingt-cinq fois.

Quatre fois, nous avons trouvé signalées des gingivorragies et des stomatorragies.

Trois fois il y eut des hématémèses sans ulcus gastrique.

Dans un cas et aussi dans notre première observation, il se fit des métrorragies d'ailleurs de peu d'importance.

Les hémorragies rétiniennes se retrouvent dans toutes les observations avec une régularité étonnante. Il faut les rechercher systématiquement à l'ophthalmoscope pour les découvrir, car, si parfois elles se traduisent par des troubles visuels, il est des cas où elles ne donnent lieu à aucun signe fonctionnel.

Les hémorragies cutanées sont extrêmement rares;

nous avons trouvé, dans quatre observations, l'indication de l'existence du purpura pétéchial ou ecchymotique.

Troubles nerveux. — Le plus constant est l'asthénie extrême, interdisant le moindre effort à la malade.

Les troubles de sensibilité, de la motricité ou de la réflectivité sont très rares. Cependant, Déjerine et Thomas ont décrit une forme pseudo-tabétique de l'anémie pernicieuse, constituée par des paresthésies avec sensation de fourmillement ou d'engourdissement dans les jambes, et par des troubles moteurs.

Il n'y a ni signe de Romberg, ni signe d'Argyll Robertson, ni paralysies oculaires.

L'intelligence reste longtemps intacte et éveillée. De nombreuses observations signalent même chez la malade un optimisme gai, peu en rapport pourtant avec la gravité de l'affection.

Ce n'est que dans les derniers jours que l'intelligence paraît quelque peu sombrer, pour faire place à un état d'apathie, de somnolence ou de collapsus que troublent rarement des périodes d'agitation ou de délire.

Troubles des organes des sens. — De ce côté, les symptômes sont peu accusés. On note des bourdonnements d'oreilles et des éblouissements. Parfois les malades se plaignent de céphalée intense. Nous avons noté, par ailleurs, la fréquence des troubles oculaires, commandés par des hémorragies rétiniennes.

Troubles généraux. — Hayem considérait que la température était normale. Ce fait est loin d'être constant, bien que confirmé par Agasse-Lafont. Il est fréquent, au contraire, de noter de l'hyperthermie. Cette fièvre, ordi-

nairement modérée, dépasse rarement 38°5, pour atteindre, dans quelques rares cas, 40°. Ces grandes élévations seraient d'ailleurs l'indice d'une mort prochaine. Avec une égale fréquence, au moins, on rencontre une hypothermie notable (36°-35°) à la période ultime. On a invoqué comme cause à cette hyperthermie, soit les fermentations intestinales, soit les infections secondaires: son mécanisme est, en réalité, inconnu.

L'élimination urinaire se fait presque toujours en quantité normale. La quantité d'urée serait notablement diminuée (Plicot) comme d'ailleurs l'acide phosphorique. Le taux des chlorures serait normal.

L'acidité urinaire est augmentée. On a noté fréquemment la présence d'indican, d'urobiline, de créatine, de leucine, de tyrosine, de créatinine. Dans les observations que nous avons étudiées, nous avons quatorze fois, trouvé signalée la présence d'urobiline en excès dans l'urine.

En 1907, Mac-Caskey a signalé la présence d'une substance hémolytique du groupe des purines, à laquelle il attribue la déglobulisation dans l'anémie pernicieuse.

Quelquefois les malades signalent des douleurs au niveau de la diaphyse des os longs. Très nettes chez notre malade que concerne l'obs. 1, elles coïncidaient avec les périodes de régénération sanguine et pour cette raison nous les tenons pour un signe de bon pronostic.

CHAPITRE IV

HEMATOLOGIE

L'étude des modifications du sang ne saurait être séparée de celle de la symptomatologie.

C'est par l'examen du sang, en effet, que pourra être affirmé un diagnostic que les seuls signes cliniques pourraient laisser longtemps hésitant.

Il faut d'emblée distinguer les deux formules hématologiques qui peuvent s'opposer.

Erlich distinguait les anémies pernicieuses, suivant la formule sanguine en métaplastiques et aplastiques.

A cette division s'oppose celle d'Aubertin, aujourd'hui universellement adoptée, en: anémies orthoplastiques et anémies aplastiques.

1° *Anémies aplastiques.* — Cette forme ne nous retiendra pas longtemps. Très rare, en soi, elle s'observe encore plus rarement au cours de la grossesse. On n'en connaît guère que deux cas: celui de de Massary et Weil, et celui de Fabre et Bouret. Nous pourrions y ajouter le cas personnel que nous rapportons dans notre observation II. Malheureusement il manque à cette observation le contrôle anatomique qui lui aurait donné toute sa valeur.

Quoiqu'il en soit, dans les anémies aplastiques, on

ne rencontre ni anisocytose, ni pécilocytose, ni polychromatophilie. Il n'y a pas de myéclocytes ni d'hématies nucléées. Les hématoblastes sont peu nombreux. Le caillot n'est pas rétractile.

2° *Anémie plastique.* — C'est la forme commune.

On est frappé, dès l'abord, par l'aspect du sang. De coloration rosé, jaune sale, il est très fluide, de densité diminuée. Une goutte, déposée sur un morceau de papier filtre, laisse diffuser autour d'elle un liquide qui forme un liseré clair, aqueux: c'est là le signe de Talqwist-Sabrazés. Le nombre des globules rouges est notablement diminué: il est fréquemment au-dessous de 1 million. L'hypoglobulie atteint même souvent des chiffres extrêmement bas: à 500.000 et même moins; il est classique de citer le cas de Quincke qui vit le nombre des globules rouges tomber à 143.000 chez une malade qui guérit par la suite.

Les chiffres de 800.000 ou 900.000 sont de constatation banale.

L'hémoglobine subit aussi une diminution très considérable, mais qui, rarement, correspond à l'importance de l'hypoglobulie, de telle sorte que la valeur globulaire est souvent supérieure à l'unité. Dans notre observation 1, la valeur globulaire atteignait le chiffre de: 2,1.

L'examen microscopique, outre l'hypoglobulie, permet de reconnaître que les globules rouges sont considérablement modifiés.

On note, dès l'abord, de l'anisocytose; à côté des globules de taille normale, appelés normoblastes, on rencontre de petits globules ou des globules de taille supérieure à la normale. Ce sont là les microblastes et les macroblastes. Cette inégalité de volume des hématies est plus ou moins marquée, suivant les cas. Spire et Perrin,

dans un cas, trouvent, pour 25 globules de taille normale, 16 globules géants et 17 globules nains.

Les hématies granuleuses sont généralement en petit nombre.

A côté de ces modifications de volume, et les accompagnant, on note toujours des modifications de forme. Cette pécilocytose se reconnaît comme suit: les hématies, au lieu d'être régulières, présentent des prolongements, des saillies, qui leur donnent des formes en raquette, en massues, en cornues, en fuseau. Certains de ces petits globules déformés ont été quelquefois pris pour des parasites. Hayem a montré qu'il ne s'agissait là que de pseudo-parasites et que ces globules déformés apparaissent dans l'anémie chronique, surtout dans les cas de moyenne intensité.

Pour Aubertin, tous les signes précédents sont des signes de régénération globulaire qui font défaut dans les anémies aplastiques.

On rencontre aussi, dans le sang, des hématies nucléées. Ces éléments sont, en général, en proportion modérée (2 à 4 pour 10 leucocytes). Cependant, des proportions plus fortes ont été souvent notées: 6,2 p. 100 (Audebert et Dalous), 14 p. 100 (Fabre et Bourret, Lepage), 15 p. 100 (Roger) et même 64 p. 100 dans un cas de Garipuy et Claude.

Ces globules nucléés augmentent surtout après l'accouchement et paraissent précéder l'augmentation des globules adultes (Aubertin).

Ils sont surtout constitués par des normoblastes. Ce sont aussi quelquefois, mais rarement, des mégaloblastes.

L'apparition d'une forte proportion d'hématies nucléées est considérée par Rieux comme signifiant un état

grave et souvent mortel, la réaction normoblastique du sang étant d'autant plus intense que l'atteinte des centres érythropoïétiques est elle-même plus brutale et plus profonde.

Pour Aubertin, au contraire, les chiffres de 5, 6, ou 7 o/o sont la preuve « d'une activité formatrice notable des organes hématopoïétiques. » Ils précèdent souvent, d'après Mac-Crae, une rémission de l'anémie. C'est là également l'opinion de Roger. La numération des hématoblastes aurait une grande importance pour Hayem qui les aurait trouvés toujours diminués de nombre dans l'anémie pernicieuse. Depuis Hayem, de nombreux auteurs les ont trouvés en nombre normal ou même augmenté, notamment Aubertin.

Leur signification est encore discutée. Pour Hayem, ce seraient les générateurs des globules rouges. Pour d'autres auteurs, ce sont de simples débris nucléaires expulsés par le globule rouge, au moment où il élimine son contenu pour passer à l'état adulte. Pour Schwalbe, Pregniez et Achard, ce sont de simples « organites autonomes ».

Quoi qu'il en soit, pour Aubertin, « le fait important et certain, c'est qu'ils existent dans les anémies à réaction myéloïde et que leur présence ou leur augmentation de nombre semble bien en rapport avec la suractivité du système hématopoïétique ».

Magnes signale, dans sa thèse, l'importance de la crise hématoblastique précédant la régénération sanguine; nous avons retrouvé cette crise dans l'observation d'Audebert et Dalous et dans les cas rapportés par Lepage, par Vermelin et Vigneul et par Sauvage.

Le chiffre leucocytaire est très souvent plus élevé que dans l'anémie pernicieuse commune, où il est normal ou abaissé.

La leucocytose atteint facilement le chiffre de 12 à 15 mille globules blancs. Dans de rares cas elle atteint des chiffres encore plus élevées (30.000 dans un cas de Sauvage). Lorsque le chiffre est abaissé, il reste cependant, en général, au-dessus de 5.000 et n'atteint guère les chiffres notés dans l'anémie pernicieuse commune (au-dessous de 4.000) que dans les cas mortels et dans les derniers jours de la maladie.

La formule leucocytaire présente aussi des particularités intéressantes.

Comme le signale, avec juste raison, Aubertin, alors que dans l'anémie pernicieuse commune il y a abaissement des polynucléaires aux environs de 50 o/o, dans l'anémie pernicieuse gravidique la polynucléose est la règle; elle atteint, en général, 75 à 80 o/o. « Un taux de polynucléaires normal ou légèrement abaissé peut cependant exister, écrit Aubertin, mais c'est une exception.»

Le nombre des polynucléaires éosinophiles est ordinairement aux environs de la normale ou légèrement augmenté. Quand l'augmentation est notable, nous avons remarqué que cela coïncidait avec une régénération sanguine active et c'est donc là un signe de bon pronostic.

On voit enfin apparaître, dans le sang d'autres éléments cellulaires, en faible proportion. Ce sont les myélocytes neutrophiles ou basophiles, indice d'une réaction myéloïde. Ces derniers sont encore appelés cellules de Türck. D'après Aubertin, enfin, on rencontrerait encore une variété de grands lymphocytes, analogues au « lymphocyte initial » de Papenheim. La coagulation du sang est normale le plus souvent, ainsi que la rétraction du caillot.

Dans de très rares cas, le temps de coagulation est allongé et témoigne de la gravité du cas.

Nous avons observé, chez notre première malade, un temps de coagulation notablement raccourci, coïncidant avec une rétraction du caillot véritablement extraordinaire.

Quant au temps de saignement (épreuve de Dukes), nous l'avons trouvé raccourci chez cette même malade.

La résistance globulaire (1) a été trouvée normale par la plupart des auteurs qui l'on recherchée. Cependant, Lepage, Vermelin ont trouvé une fragilité globulaire notable. C'est également le cas dans les observations de Baratch, Petersen, Levi, et dans nos observations.

Quant au sérum, il est souvent clair, quelquefois un peu teinté de jaune, très rarement laqué. On a pu y mettre en évidence la présence de bilirubine.

Renferme-t-il des produits hémolytiques? La présence d'hémolysines a été souvent mise en lumière. Ce sont surtout des isolysines qu'on a rencontrées dans le sérum et cela avec assez de fréquence. Sauvage et Vincent ont rencontré, une fois, la présence d'autolysines; les hématies de la malade hémolysaient, *in vitro* dans leur propre sérum ou dans un sérum humain pris au hasard. Au contraire, le sérum de la malade n'hémolysait pas les globules humains de sujets normaux.

Ce cas est resté longtemps unique dans l'histoire des anémies pernicieuses de la grossesse. Petersen, en 1918,

---

(1) Il serait intéressant d'étudier la résistance à la saponine: May a démontré que la résistance globulaire peut être diminuée aux solutions hypotoniques et augmentée à la saponine.

a publié une observation dans laquelle il note la présence d'autolysines dans le sérum de sa malade.

Nous même, dans notre observation I, apportons un nouveau cas où l'autolysine a pu être mise nettement en évidence.

Enfin, Quinquand a noté que le pouvoir oxydant du sang était notablement diminué. Voici les chiffres rapportés par cet auteur (le pouvoir absorbant est calculé en centimètres cubes d'oxygène) :

Dans la grossesse normale. . .	270 cc.
Dans l'anémie simple.	260 cc.
Dans l'anémie pernicieuse. . .	115 cc.

CHAPITRE V

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A cette symptomatologie que nous venons d'étudier, à ces lésions hématologiques aujourd'hui bien connues correspondent des lésions anatomiques qu'il nous reste maintenant à envisager.

Chez les femmes qui ont succombé à l'anémie pernicieuse « les divers tissus, dit Gilbert, se font remarquer d'une façon générale par leur pâleur, par l'infiltration hémorragique ou œdémateuse de leur trame interstitielle, par l'atrophie ou la dégénérescence de leurs éléments nobles. A ces lésions dégénératives s'opposent des lésions actives des organes hématopoïétiques: moelle des os, rate, ganglions lymphatiques. »

Au cours de l'anémie pernicieuse, il n'est guère d'organe qui n'éprouve la répercussion du processus morbide. Nous étudierons successivement les altérations que l'on peut retrouver au niveau de chaque organe en particulier.

Ce qui frappe, dès le premier abord, c'est la parfaite conservation du tissu adipeux. La graisse est non seulement conservée, mais elle paraît avoir envahi le tissu conjonctif sous-épidermique en plus grands quantité qu'à état normal. Dans un cas de Plauchu et Charlet même s'était établie une adiposité générale de plus en

plus accentuée au fur et à mesure que progressait la maladie.

Le tissu sous-cutané est infiltré d'œdèmes. Les cavités séreuses, péritoine, plèvre, péricarde renferment des épanchements d'un liquide jaune-citrin.

Tous les organes sont pâles, décolorés.

1° *Lésions du cœur et des vaisseaux.* — Le cœur, habituellement un peu augmenté de volume, est mou, flasque, pâle, atteint de dégénérescence graisseuse, se manifestant par des taches plus caires, jaunâtres, donnant à la surface musculaire un aspect tigré. Ces taches occupent de préférence la surface du ventricule gauche. Cette lésion avait déjà été observée par Biemer, Gusserow, Ponfick, Immermann.

Dans certaines observations on signale l'existence d'un rétrécissement mitral congénital.

Les gros troncs artériels ne paraissent pas, en général, lésés; par contre, les capillaires présentent fréquemment des lésions de dégénérescence graisseuse qui seraient, pour Neumann et Stokmann, la cause des hémorragies si fréquentes dans l'anémie pernicieuse.

On rencontre aussi quelquefois des hypoplasies vasculaires, auxquelles certains auteurs ont voulu faire jouer un rôle pathogénique.

2° *Lésions des poumons.* — C'est très rarement qu'on peut rencontrer des lésions d'œdème du poumon, d'emphysème, de congestion. On a aussi signalé, de rares fois, des lésions de broncho-pneumonie, de pneumokoniose, de tuberculose pulmonaire.

On a, enfin, signalé des adhérences pleuro-pulmonaires siégeant tantôt au sommet tantôt à la base.

Toutes ces lésions, peu constantes, doivent être con-

sidérées, sauf la congestion et l'œdème du poumon, comme des faits de pure coïncidence, mais non comme la conséquence de la maladie qui nous occupe.

3° *Lésions du foie.* — C'est Perroud, de Lyon, le premier, qui a signalé les lésions du foie dont il faisait la cause de l'anémie pernicieuse.

Le foie est atteint de dégénérescence graisseuse et quelquefois augmenté de volume.

A la coupe, on rencontre souvent des zones hémorragiques et de la sclérose des espaces portes.

L'hémolyse a laissé sa marque sous forme d'amas de pigment ocre que l'on rencontre dans les macrophages et les cellules hépatiques.

Hayem, dans un cas, n'a décélé aucune lésion du foie à l'examen macroscopique et à l'examen microscopique.

4° *Lésions de la rate.* — La rate est souvent quelque peu hypertrophiée. On peut la trouver molle, pâle, diffluente, ou, au contraire, dure à la coupe, nettement scléreuse.

On peut observer à son niveau des altérations de trois ordres:

a) Présence de quelques myélocytes granuleux et de quelques normoblastes dans la pulpe et à la périphérie des corpuscules de Malpighi, caractéristique d'une réaction myéloïde;

b) Présence dans les macrophages de la pulpe d'une quantité plus ou moins considérable de pigment ferrique, lésion symptomatique de l'hémolyse;

c) Sclérose dure, atrophique de la pulpe.

Au début, cette sclérose ne se manifeste que par une hyperplasie des cellules conjonctives de la pulpe. Plus tard, les vaisseaux sanguins, les travées fibreuses, le réti-

culum sont envahis; les corpuscules de Malpighi sont mal limités et n'ont plus de centre germinatif. Enfin, terme ultime de la sclérose, les sinus de la pulpe sont aplatis, la périphérie des corpuscules est envahie à son tour.

Les ganglions lymphatiques sont presque toujours indemnes.

5° *Lésions des reins.* — Les reins, pâles, comme les autres organes, sont atteints d'une infiltration graisseuse plus ou moins considérables.

Ils présentent quelquefois des lésions de néphrite, comme en témoignent les observations apportées par Labbé et Lortat-Jacob, ces auteurs accordant une large place à ces altérations dans la pathogénie de la maladie qui nous occupe.

Dans beaucoup de cas, cependant, où les lésions n'existent pas, ou bien elles sont minimes et nettement dépendantes de l'anémie pernicieuse qui vient d'évoluer.

6° *Lésion du tube digestif.* — Les premiers, Hunter et Farwick, ont, en 1877, décrit « l'atrophy of the stomach » de l'anémie pernicieuse. Les glandes de l'estomac sont souvent atrophiées et présentent de la dégénérescence graisseuse. On a quelquefois noté des suffusions hémorragiques dans les tuniques de l'organe.

L'intestin subit parfois aussi une dégénérescence graisseuse de son épithélium et de ses glandes, coexistant avec la présence d'une arborisation vasculaire plus ou moins marqué de ses parois.

On a enfin noté, dans quelques observation, l'existence d'une stomatite ulcéreuse.

Ces lésions seraient, à l'origine de la maladie, s'il faut en coire un certain nombre d'auteurs, en tête desquels Hunter et Plehn.

7° *Lésions des capsules surrénales.* — L'épaississement des capsules surrénales a été noté dans un cas. Dans une autre observation, on a signalé la présence au centre de l'organe d'une foyer hémorragique. Ce sont aussi des foyers hémorragiques disséminés dans les deux capsules surrénales que rencontra Ardin-Delteil dans un cas.

8° *Lésions de la moelle osseuse.* — La moelle osseuse des os longs, habituellement graisseuse chez l'adulte, regresse ici vers le type hémoformateur.

Elle est rouge, renfermant un grand nombre d'éléments jeunes du tissu hématopoïétique.

Les vésicules graisseuses ont totalement disparu. Les myélocytes granuleux neutrophiles sont augmentés de nombre, tout comme, d'ailleurs, les myélocytes non granuleux. Les polynucléaires sont plus nombreux que dans la moelle normale.

Ce qui domine, c'est l'hyperplasie du tissu hématopoïétique, à tel point que le canal osseux peut être élargi et le tissu calcifié diminué d'épaisseur.

C'est là ce que l'on rencontre dans les anémies plastiques.

Dans les anémies aplastiques, au contraire, même dans l'épiphyse des os longs la moelle osseuse est jaune pâle, entièrement graisseuse, on rencontre d'énormes vésicules adipeuses aux extrémités desquelles se trouvent quelques rares cellules.

Entre ces deux types extrêmes, il y a place pour des formes intermédiaires.

9° *Lésions du système nerveux.* — Elles ont été observées, pour la première fois, en 1877, par Lichtein. Nonne, dans deux observations, a noté « des îlots de

dégénérescence, disséminés sur les cordons postérieurs, dans toute la longueur de la moelle et intéressant toute la zone radiculaire moyenne, plus une dégénérescence ascendante du cordon de Goll. D'autres îlots de dégénérescence occupaient les cordons latéraux, les racines postérieures étant intactes ».

Lenoble, dans une observation, démontre que la sclérose observée dans certains cas est conditionnée par l'existence de foyers hémorragiques minimes de la moelle épinière se produisant à la suite de la formation d'un thrombus dans les capillaires et de la rupture consécutive par suite de l'altération des parois vasculaires. On n'a pas rencontré de lésions nettes des nerfs périphériques.

Du côté de l'encéphale, on ne rencontre rien de particulier en dehors de l'anémie et des œdèmes des méninges.

Dans tous les cas, l'utérus et ses annexes ont été trouvés sains.

CHAPITRE VI

EVOLUTION ET PRONOSTIC

« La marche de l'affection, dit Tarnier, est régulièrement continue et progressive; elle va en s'aggravant, quelques que soient les moyens de traitement employés; les femmes atteintes de cette maladie accouchent prématurément et succombent, soit quelques heures, soit quelques jours après l'accouchement ».

Depuis l'époque où Tarnier écrivait ces lignes, les opinions se sont quelque peu modifiées.

Il apparaît comme acquis actuellement que l'anémie pernicieuse de la gestation est, dans un nombre déjà important de cas, parfaitement susceptible de guérison.

C'est pour ces raisons que nous ne croyons pas devoir maintenir à la maladie le qualificatif de *progressive*, que Biermer lui avait attribué, voulant marquer par là que la marche de la maladie était irrémédiablement fatale.

Nous avons préféré, avec Esch et Petersen, lui réserver le nom d'anémie du type pernicieux de la grossesse.

L'évolution de la maladie peut se faire de diverses façons.

Dans de très rares cas, la malade succombe avant tout travail. C'est ce que nous avons noté dans trois cas, dont deux furent observés par le docteur Véron, et le troisième par Plauchu.

C'est là un fait exceptionnel qui a été observé cependant aussi par Beckmann.

Pratiquement, et dans le plus grand nombre de cas, quatre terminaisons sont possible (Aubertin).

1° *Mort pendant le travail.* — Cette éventualité se réalise avec peu de fréquence. La malade porteuse d'un fœtus mort depuis plus ou moins longtemps, entre en travail; affaiblie par l'état anémique, elle ne peut supporter la fatigue du travail, et elle succombe généralement par syncope.

C'est ce que nous avons lu quatre fois dans les observations que nous avons compulsées (cas de de Massary et Weil, de Mouisset, de Fabre et Trillat, de Plauchu.

2° *Mort quelques jours après l'accouchement.* — C'est là l'éventualité le plus fréquemment réalisée.

L'accouchement se produit presque toujours avant terme et offre certaines particularités intéressantes. Le travail est habituellement de courte durée, les douleurs peu vives, quelquefois même totalement absentes, comme dans l'observation de Findley et comme nous l'avons nous-même observé chez notre première malade (obs. I).

Dans un cas de Esch, l'accouchement se fit avec une seule douleur. Il n'y eut de douleurs que pendant quelques minutes seulement, dans un cas de Carrieu et Œconomos.

En outre, dans les observations que nous avons lues, dans cinq cas on ne nota que des douleurs peu appréciables.

Autre particularité intéressante de l'accouchement, notée par la presque unanimité des auteurs qui ont étudié ces dernières années l'affection, l'hémorragie de l'ac-

couchement et de la délivrance, est absolument insignifiante, quelquefois même absente. Ce fait que nous avons nous-même observé, est à rapprocher de la grande rétractilité du caillot que l'on rencontre habituellement chez de telles malades.

L'enfant est souvent mort-né, ou bien vivant mais débile et meurt quelquesjours après; quelquefois, pourtant, il peut survivre et se développer régulièrement.

Quant à la mère, ou bien elle succombe plus ou moins longtemps après la délivrance, dans les deux premières journées qui suivent, ou bien après un mieux passager, elle s'affaiblit à nouveau et meurt dans les quatre ou cinq jours qui suivent.

Dans les observations que nous avons dépouillées, cette éventualité s'est présentée un certain nombre de fois:

Un cas de Findley, avec mort une heure après la délivrance;

Deux cas de Fabre et Trillat, suivis de mort dans les premières heures; un cas de Spire et Perrin au bout de 8 heures; onze fois nous avons, en outre, noté la mort dans les huit jours qui ont suivi l'accouchement.

3° Mort tardive. — Cette éventualité, qui serait plus rare que la précédente, pour Aubertin, se produit d'après ce que nous avons vu, avec une assez grande fréquence. Quant à nous, nous l'avons relevée vingt fois sur 93 observations.

Après une période d'amélioration apparente, qui dure plus ou moins longtemps, la maladie reprend son cours; les troubles digestifs deviennent intenses, caractérisés par des vomissements et une diarrhée profuse incoercible: la température s'élève à 39° et quelquefois à 40°; la malade se décolore toujours davantage et succombe dans

le collapsus dans des délais que nous avons vu varier entre trois semaines et quatre mois.

4° *Guérison.* — Cette terminaison heureuse se rencontre aussi avec quelque fréquence. Ces cas de guérison sont apportés tous les jours plus nombreux et certains d'entre eux ont été suivis pendant un temps assez long (jusqu'à 30 ans dans un cas d'Osler), pour que nous soyons autorisé à employer ce terme de guérison, et non pas celui de rémission.

Quand la guérison doit survenir, c'est souvent avec une rapidité extrême que l'on voit se produire l'augmentation des globules rouges.

Dans tel cas de Esch, le chiffre des hématies passe, en trente-sept jours, de 580.000 à 4.920.000.

Dans une autre observation du même auteur, du 8 juin au 24 août, le nombre des globules rouges monte de 488.000 à 3.500.000.

Aubertin rapporte le cas d'une malade qu'il a observée et dont les globules qui, au 20 mai, étaient au nombre de 1.010.000, atteignaient, le 5 juillet, le chiffre de 3.800.000.

Dans notre observation, le chiffre des hématies, qui était de 800.000 le 20 avril, passait à 4.600.000 le 24 juin.

Il existe, cependant, des cas où l'amélioration est moins rapide. Dina Beyer-Gurowitsch (citée par Petersen) a rapporté un cas où la convalescence dura plusieurs mois.

La quantité d'hémoglobine augmente également, mais d'une façon moins rapide, de sorte qu'on peut trouver la valeur globulaire abaissée au-dessous de 1. La montée globulaire après l'accouchement se fait donc avec une grande rapidité, soit d'emblée, soit plutôt après un léger

fléchissement de deux ou trois jours, que Magnes avait déjà noté dans sa thèse.

« L'étude hématologique du syndrome d'amélioration est très intéressante, écrit Aubertin, et c'est justement dans les cas d'anémie pernicieuse gravidique, c'est-à-dire à amélioration rapide, que les modifications sanguines sont les plus nettes ».

Ces modifications portent surtout sur la morphologie des globules nucléés, le noyau des mégaloblastes se contracte et devient pycnotique, d'autres fois il subit la caryolyse plus ou moins complète. Dans les normablastes on trouve des formes de division et d'irritation du noyau, puis des figures d'expulsion; de nombreux noyaux libres apparaissent dans le sang; quand le chiffre des globules rouges est au-dessus de 2 millions, les globules nucléés disparaissent du sang.

Pronostic. — Nous venons de voir que l'anémie pernicieuse de la grossesse est parfaitement capable de guérir dans un certain nombre de cas qui ne constituent plus aujourd'hui une rareté.

Mais un fait d'extrême importance est à signaler d'emblée: *Jamais on n'a vu la guérison survenir sans expulsion préalable spontanée ou provoquée du fœtus.*

« En somme, écrit Aubertin, la particularité la plus intéressante de l'anémie pernicieuse gravidique c'est, pourrait-on dire, la possibilité d'une guérison extrêmement rapide — infiniment plus rapide que dans aucune autre sorte d'anémie grave, les anémies post hémorragiques exceptées — par le seul fait de l'expulsion du fœtus. »

Dans ces conditions, la guérison survient dans un certain nombre de cas.

Il ne semble pas qu'on puisse tirer de l'examen du sang les éléments d'un pronostic.

Le nombre des globules rouges ne peut donner d'indications précises. Telle malade de Fabre et Bourret succombe avec 1.700.000 hématies par millimètre cube. Telle autre malade de Quincke guérit après que le nombre de globules rouges était tombé à 143.000. Bonnaire affirme cependant, que lorsque, chez une femme enceinte, le nombre des globules rouges est tombé avant l'accouchement au-dessous de deux millions, cette femme est perdue. Telle ne semble pas être la vérité.

Schevelev donne, à ce sujet, les précisions suivantes: au-dessous de 2 millions elle a noté huit mortes sur 18 cas; au-dessus de 2 millions, deux mortes sur 3 cas.

Pour Aubertin, le pronostic ne dépend donc pas tant du degré de diminution des globules rouges que de la présence et de la qualité de la réaction de la moelle.

D'autres auteurs ont voulu établir un pronostic d'après les divers caractères de la réaction hématopoïétique: Grawitz, Litten, Lazarus attribuent aux mégaloblastes une valeur pronostique grave; Hayem les regarde « comme les avant-coureurs de la mort. » On les a pourtant rencontrés dans des cas qui ont guéri.

Gilbert et Weil attachent une signification mauvaise à la persistance d'une valeur globulaire élevée. Nous attribuons à ce symptôme une signification toute différente, opposée.

Merletti considère que:

1° Si les normoblastes prévalent sur les mégaloblastes la guérison est probable;

2° Si les mégaloblastes prévalent, le pronostic doit être considéré comme fatal;

3° Si les normoblastes ont disparu, le pronostic est aussi fatal.

Pour Labbé, au contraire — et nous nous rallions à cet avis — le pronostic tiré de l'examen hématologique est presque toujours déçu: « le véritable intérêt est dans la recherche de la cause des anémies pernicieuses: une anémie d'origine cancéreuse est fatale; une anémie hémorragique ou botriocéphalique peut guérir, à condition qu'on traite non le syndrome hématique seul, mais son étiologie. »

De même pensons-nous que l'anémie pernicieuse de la grossesse peut guérir par interruption de celle-ci.

Par contre, nous croyons que la constatation d'une splénomégalie est un signe de bon pronostic, de même que la constatation d'une rétractilité du caillot accentuée, et que la présence d'un grand nombre d'hématoblastes auxquels déjà Hayem accordait une heureuse signification pronostique.

A combien peut-on évaluer la mortalité dans cette maladie? Toutes les statistiques qui ont été publiées à ce sujet sont soumises aux mêmes causes d'erreur. D'abord, les cas que l'on rencontre dans la littérature sont fréquemment des cas à évolution favorable, les auteurs ayant une tendance assez naturelle à publier ces cas, en raison même de leur rareté, de préférence à ceux qui ont été suivis de la mort de la malade beaucoup moins rares.

En second lieu, il y a certainement de nombreux cas qui se sont terminés de façon fatale, sans que le diagnostic ait pu être posé ou contrôlé par l'examen hématologique.

Pour cette raison, nous pensons que la plupart des statistiques produites n'ont qu'une valeur relative.

Personellement, nous avons trouvé 42 guérisons sur 93 cas, ce qui donnerait une mortalité de 55 o/o, chiffre très certainement inférieur à la réalité. Seitz aurait

trouvé, sur 43 cas, un pourcentage de 50 0/0 de morts, chiffre encore inférieur au nôtre.

Pour Esch, la mortalité serait de 70 0/0; elle atteindrait 65 0/0, selon Schevelev. Petersen l'apprécie comme atteignant de 60 à 70 0/0.

Schmidt, d'après sa statistique, estime que la mortalité atteint 87 0/0. Ce chiffre serait encore au-dessous de la réalité pour Aubertin, qui croit que le nombre de cas à évolution mortelle dépasse 90 0/0.

C'est assez dire la gravité de l'affection. Par contre, il semble bien que les femmes guéries le soient définitivement et puissent voir évoluer dans la suite de nouvelles grossesses sans présenter à nouveau un syndrome anémique grave. Le fait a d'ailleurs été constaté par certains auteurs (Nœgeli, Osler). Esch a pu suivre trois de ses malades pendant de nombreuses années. Ces malades restaient guéries, respectivement 8, 6 et 5 ans après.

On connaît les trois cas classiques de Nœgeli, dont deux encore étaient sans récidive depuis 18 ans, l'autre depuis 15 ans; le cas de Sandoz, guéri depuis 14 ans; celui de Turk, depuis 10 ans.

Cependant, Lequeux a vu une femme avoir une anémie de la grossesse, où le nombre des globules rouges était tombé à 420.000, guérir, redevenir enceinte, avoir une seconde anémie pernicieuse aussi grave et guérir encore.

Vermelin et Vigneul ont rapporté l'observation d'une malade qui, guérie d'une anémie pernicieuse, survenue pendant sa première grossesse, a succombé à cette maladie au cours de sa deuxième gestation.

2° *Pronostic pour l'enfant.* — Si le pronostic est sombre pour la mère, il le reste presque autant pour l'enfant.

Jousselin, dans sa thèse, sur 122 observations, trouve:

66 mort-nés;

17 morts et macérés;

Et 39 vivants, dont 22 pesaient moins de 2.500 gr. 13 de ces enfants sont morts dans les quinze jours qui ont suivi leur naissance.

Cette statistique donne donc une mortalité globale de 78 o/o.

Deluen, sur 64 observations, note:

36 enfants mort-nés ou morts dans les quelques heures qui suivent l'accouchement.

Sur les 28 enfants vivants, quelques-uns à peine dépassent 3.000 gr., la moyenne oscillant autour de 2.300.

Pour notre part, sur 93 observations, nous avons trouvé:

45 fois: enfant mort-né ou mort pendant la première semaine;

4 fois: enfant mort dans les deux premiers mois;

10 fois: enfant débile, dont le poids n'atteignait pas 2.000 grammes.

Par conséquent, nous avons trouvé une mortalité certaine de 52 o/o, avec une mortalité probable plus élevée.

Dans notre première observation, nous avons signalé que les deux enfants ont succombé sans avoir retrouvé le poids qu'ils avaient à leur naissance et sans qu'il fut possible de déterminer les causes de la mort.

Fait intéressant, chaque fois que cette recherche a été faite, le sang de l'enfant, examiné, a été trouvé parfaitement normal comme chiffre globulaire et comme morphologie cellulaire (Perrin et Spire, Clerc).

Ce n'est donc pas à une anémie qu'a succombé l'enfant né d'une mère atteinte d'anémie pernicieuse de la grossesse.

CHAPITRE VII

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'anémie pernicieuse offre souvent, surtout pendant la grossesse, de grandes difficultés. Cela explique pourquoi il n'est habituellement porté que tardivement, alors que la déglobulisation est extrême. Les chiffres inférieurs à 1.000.000 sont ceux que l'on a le plus souvent rencontrés dès le premier examen hématologique.

Le diagnostic positif s'appuiera sur les signes cliniques que nous avons longuements développés dans le chapitre symptomatologie. Ces divers signes sont d'ailleurs au début suffisamment discrets et assez peu caractéristiques pour ne pas éveiller l'idée d'une anémie pernicieuse.

C'est l'examen hématologique qui constitue le véritable critérium de diagnostic de l'affection, à laquelle il suffira de penser pour pouvoir la reconnaître.

Tout œdème persistant avec une albuminurie légère et ne cédant pas au repos, au régime lacté ou au régime déchloruré doit, selon nous, commander un examen hématologique.

Même obligation, pensons-nous, devant toute hémorragie quelque peu répétée des cavités naturelles qui ne fait pas par ailleurs sa preuve.

La pâleur, accentuée, n'est qu'un symptôme tardif qui apparaît quand la décoloration est déjà assez importante. La sensation de fatigue, quelquefois précoce, est plus souvent tardive, et telle femme présente une déglobulisation déjà très importante (au-dessous de deux millions) qui continue à vaquer à ses occupations habituelles.

L'examen hématologique, pratiqué en temps utile, montrera une diminution des globules rouges, et les divers signes habituels de ces anémies pernicieuses. Parmi ceux-là, nous attachons une importance diagnostique considérable à l'augmentation de la valeur globulaire qui indiquera qu'on se trouve en présence d'une anémie par hémolyse.

Le diagnostic différentiel comprend plusieurs étapes.

Il faut d'abord se demander s'il s'agit bien d'une anémie pernicieuse.

Le simple examen du sang permettra de distinguer cette maladie de la chlorose et de la leucémie.

La néphrite hydropigène, avec sa bouffisure du visage et ses œdèmes, pourrait en imposer pour une anémie grave à son début. L'action du régime sur les œdèmes suffira souvent à juger le cas; la recherche des petits signes du brightisme, et quelquefois l'examen hématologique, seront nécessaires pour faire le diagnostic.

Quand, comme dans certains cas (Labbé, Salomon, Lortat, Jacob, Widal et Brulé, etc..), il y a coexistence du syndrome anémie et de la néphrite, le diagnostic sera très difficile; il y aura lieu de recherche, dans ces cas, dans quel ordre sont apparues les deux maladies.

Le diagnostic d'anémie pernicieuse affirmé, il conviendra d'établir un diagnostic étiologique.

Il faudra toujours penser aux anémies symptomati-

ques qui peuvent être sous la dépendance d'un cancer ignoré des voies digestives et surtout de l'estomac: le chimisme gastrique, la réaction de Mayer, la recherche du ganglion de Troisier, l'examen radioscopique, quelquefois, permettront de trancher les difficultés.

La recherche, dans les mêmes conditions, d'un ulcus gastrique ou duodénal silencieux, sera toujours effectuée. L'examen du sang, la constatation d'une hypertrophie notable de la rate et du foie feront reconnaître les cas qui relèvent du paludisme.

Nous avons déjà dit, ailleurs, ce que nous pensions des anémies dues à la syphilis. En aucun cas, la seule constatation d'une réaction de Wassermann positive, en dehors de tout autre signe clinique évident, ne peut autoriser à incriminer la syphilis.

L'examen des selles sera toujours pratiqué. Il permettra de découvrir les œufs de parasites, ankylostome, botriocéphale, tricocéphale, dans les cas assez rares en France d'anémie parasitaire.

La recherche des divers signes d'intoxications professionnelles permettra de discerner une anémie sous la dépendance d'une intoxication saturnine ou autre.

L'hémoculture permettra d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic d'anémie pernicieuse symptomatique d'une maladie infectieuse.

Une autre cause d'erreur devra être évitée: ce sont les hémorragies. Fréquentes dans l'anémie pernicieuse gravidique, au début, elles n'ont souvent que la valeur d'un symptôme. Il ne faudrait pas les confondre avec les métrorragies du placenta prævia qui, par leur abondance et leur répétition, pourraient être le fait primitif expliquant le syndrome anémique grave constaté.

Quand toutes ces recherches auront été effectuées, et

si elles sont demeurées négatives, alors, mais alors seulement, on sera autorisé à porter le diagnostic d'anémie gravidique du type pernicieux.

Le diagnostic de la forme clinique ne sera pas toujours facile. Il faudra se rappeler qu'une forme plastique pourra devenir, par la suite, aplastique et que, de façon inverse, une anémie primitivement aplastique peut devenir plastique.

Nous avons donné, en son lieu, les signes hématologiques qui permettront de faire le diagnostic de variété. Nous ne saurions y revenir ici.

CHAPITRE VIII

TRAITEMENT

Les traitements proposés sont très nombreux, ce qui démontre que leur valeur ne saurait être que très relative.

Il est entendu, dès l'abord, que si une cause étiologique a pu être mise en évidence, la médication qui s'adresse à cette cause devra être instituée aussitôt.

L'anémie botriocéphalique guérira par l'expulsion des parasites.

Nous ne voulons ici envisager que les cas dans lesquels la maladie ne saurait être imputée à nulle autre cause que la grossesse.

Le traitement pourra être médical ou obstétrical.

Traitement médical:

Il faudra d'abord instituer un traitement hygiénique. La malade sera mise au repos absolu, et il faudra lui procurer une alimentation reconstituante. Hunter conseille un régime riche en graisses, Tixier la viande crue pulpée dans du bouillon, des épinards, des jaunes d'œufs.

Plehn et Grawitz, qui voient dans l'anémie pernicieuse le résultat des troubles digestifs si souvent constatés, pensent que ce régime diététique, joint à de fréquents lavages de l'estomac et de l'intestin, peut suffire à amener la guérison de la malade.

Le fer a été conseillé par de nombreux auteurs, parmi lesquels Hayem. Cette médication martiale pourra être employée seule ou associée à l'arsenic (cacodylate de fer).

L'hémoglobine, sous forme de sirop, extraits, etc.., pourra être formulée.

L'arsenic tient une grande place dans le traitement des anémies pernicieuses. Employé en thérapeutique dans tous les cas de déchéance organique, il trouve là une indication de plus en raison de son action anti-hémolytique.

D'après Padley et Warfwinge, l'arsenic amènerait la guérison dans la moitié des cas. Grawitz, Hayem, Bezançon et Labbé, Vaquez et Aubertin conseillent son usage.

On peut l'administrer sous forme de liqueur de Fowler ou, plus commodément, en injections hypodermiques de cacodylate de soude.

A côté de ces médicaments d'usage courant, il faut citer la *glycérine* et la *cholestérine*, qui ont été employées quelque peu empiriquement, en raison de leurs propriétés anti-hémolytiques.

C'est Vetlesen qui a préconisé l'emploi de la *glycérine*, qui lui a donné quelques succès. D'après Talqwist, la *glycérine* se combinerait avec l'acide oléique, lipoïde hémolytique, pour former une trioléine inoffensive.

Vetlesen ordonne la glycérine à la dose de trois cuillerées à dessert par jour avec du jus de citron.

La cholestérine a été surtout préconisée par Reicher, Morgenroth et Klemperer.

Klemperer, en 1908, se basant sur le fait que le beurre est riche en cholestérine, faisait prendre à ses malades 300 grammes de beurre par jour, représentant 2 gr. de

cholestérine. Dans huit cas, les résultats furent satisfaisants.

Reicher employait la cholestérine en solution huileuse, à 3 o o, administrée en injections intra-musculaires.

Quant à Iscovesco, il a employé la cholestérine dans les anémies, avec grand succès; 1 gr. 50 de cholestérine était administrée tous les jours à ses malades, soit sous forme d'émulsion, soit sous forme pilulaire, cette dernière préparation donnant cependant des résultats moins satisfaisants.

Nous signalerons, enfin, que, récemment (1920), A. Kipp a traité l'anémie pernicieuse par la transfusion du sang d'un donneur à teneur cholestérinée assez haute, sans obtenir d'autres résultats qu'une amélioration passagère. Nous ne ferons que signaler, au passage, le traitement par les injections de *sublimé corrosif* qui, pour les auteurs italiens Bossi et Varaldo, qui le préconisent, agirait en augmentant la résistance globulaire.

Nous n'insisterons pas davantage sur le traitement récemment proposé par Rumpf qui, ayant constaté une diminution manifeste de la potasse du sang des femmes atteintes d'anémie pernicieuse, a conseillé de les traiter par les *sels de potasse* combinés au fer.

Faber Knud a, dernièrement, obtenu des effets heureux d'un traitement par les *protéines* en ingestion (Kefir) ou en injections (lait).

Il n'est pas jusqu'aux vaccins qui n'aient été essayés dans cette maladie. Watson rapportait, en 1923, les bons résultats qu'il aurait obtenus en appliquant cette méthode préconisée par Hurst et qui consiste à injecter aux malades un *auto-vaccin* préparé avec les microbes retirés du duodénum par tubage.

Le *traitement opothérapique* a été employé par presque tous les auteurs. Il consiste à faire absorber aux malades de la moelle osseuse de veau.

Ménétrier, Aubertin et Bloch, Vaquez, Chauffard et Lœderich, Clivio, conseillent d'employer la moelle fraîche, de préférence aux extraits glycérinés ou alcooliques. Les résultats obtenus par les divers auteurs sont assez contradictoires et n'admettent pas de conclusions définitives.

L'hémothérapie a été également appliquée au traitement des anémies pernicieuses.

Sous la forme de transfusion de sang total, elle a été essayée d'abord par Gusserow qui, dans quatre cas d'anémie pernicieuse de la grossesse, n'a obtenu aucun résultat.

Qiuncke, au contraire, dans un cas désespéré, aurait obtenu une guérison par une seule injection de 85 cc. de sang. Employée dans trois autres cas, cette méthode aurait donné à cet auteur un seul résultat satisfaisant.

Ewald a obtenu, par ce traitement, une véritable résurrection.

Si Ferrand n'a pas obtenu de résultats de cette thérapeutique, par contre Weber a publié sept succès.

Une autre méthode de traitement par le sang est constituée par l'injection intra-musculaire de sang défibriné.

Morawitz, Sachs, Esch ont obtenu des améliorations par ce moyen. Bauereisen a rapporté deux beaux succès.

Avec le nouveau procédé de transfusion de sang citraté, la transfusion du sang total a repris, ces dernières années, une place très grande dans le traitement des anémies pernicieuses.

Ce traitement par transfusions répétées a donné à Chaton un beau succès. Même évolution favorable dans

un cas d'Ecalle. Nous avons nous-même appliqué ce traitement à une malade (obs. 1). La guérison est survenue rapidement. Nous devons cependant noter que la réparation sanguine était en bonne voie au moment où la transfusion a été pratiquée.

Dans 35 cas d'anémie pernicieuse, Alexander Archibald a obtenu par ce traitement 21 résultats immédiatement favorables. Parmi les 14 malades non améliorées, l'auteur constata, au moins sept fois, un mieux transitoire. Il s'agissait de cas *in extremis*.

Anders croit aussi que la transfusion du sang est le meilleur traitement de l'anémie pernicieuse et qu'elle est capable de donner des guérisons, surtout si elle est combinée au traitement arsenical.

Il est juste de dire que cette thérapeutique est restée inactive entre les mains d'un certain nombre d'auteurs.

Un traitement *par les sérums* a été aussi étudié. C'est à Metchnikoff que revient l'idée de ce traitement. L'injection de sérum hémolytique qui, à forte dose, amène la destruction globulaire, pourrait, à faible dose, amener au contraire l'augmentation du nombre des globules rouges. Cette méthode aurait donné des résultats à André qui, dans sa thèse de Lyon (1903), apporte une contribution à l'étude de ce traitement.

Le sérum d'animal saigné récemment a été employé en injections par Carnot et Mlle Delflande.

Le sérum antidiphtérique a été aussi essayé par Roger et Josué, et plus tard par Rénon et Tixier, à qui la méthode aurait donné quelques résultats durables.

Le traitement *par les rayons de Roëntgen*, en irradiations au niveau des os longs, est préconisé par Rénon et Tixier, par Hyneck, de Prague, et d'autres encore. A part quelques cas heureux, ce traitement n'a pas donné

ce qu'on attendait de lui, notamment entre les mains de Courtois-Suffit et Ferrand, et de Plehn.

Comme on le voit, la plupart des agents physiques et chimiques ont été opposés à l'anémie pernicieuse. Tous se sont montrés variables et inconstants dans leurs effets. On ne doit attendre de résultats certains et durables que du traitement étiologique et pathogénique, appliqué à bon escient.

Aussi, dans l'anémie pernicieuse se développant chez la femme enceinte, la question du traitement obstétrical s'est posée. Elle a été ardemment soutenue et violemment combattue.

Que faut-il en penser?

Traitement obstétrical:

Deux questions se posent d'emblée: Faut-il laisser évoluer la grossesse et attendre que l'accouchement se produise spontanément? Faut-il, au contraire, interrompre la grossesse?

Il n'y a pas de question sur laquelle les opinions soient plus divisées.

Chiara, de Graëfe, Tarnier, Merletti, Clivio, Bertino, Gusserow, Garipuy et Claude, Audebert, Magnes, Robert, etc., conseillent d'interrompre la grossesse.

Au contraire, Hayem, Vinay, Lepine, Husson, Pinard, Decroix, Esch, Chevelev estiment que l'interruption est inutile, souvent même nuisible, et se déclarent parfaitement opposés à cette thérapeutique.

Pour le premier groupe d'auteurs, l'œuf doit être considéré comme un parasite, produisant des toxines hémolytiques. Ils font remarquer, à juste titre, que la guérison ou même une amélioration ne saurait jamais inter-

venir tant que dure l'état de grossesse, et ils conseillent, en conséquence, l'interruption rapide de la grossesse.

A ceux-là, les partisans de l'expectative répondent qu'une telle thérapeutique s'est souvent montrée incapable d'arrêter l'évolution de la maladie et qu'au contraire elle paraît avoir, dans un certain nombre de cas, hâté le dénouement.

Pour notre part, nous pensons, avec Aubertin et Petersen, que l'interruption de la grossesse doit être conseillée et pratiquée chez de telles malades. Aucune considération ne peut subsister devant ce fait que la maladie n'est susceptible de guérison *qu'à la condition préalable et absolument nécessaire que s'accomplisse l'évacuation spontanée ou provoquée de l'utérus.*

Que cette évacuation ne détermine pas à chaque fois la guérison, il n'y a là rien qui doive nous surprendre: du fait que le sérum anti-diphtérique est quelquefois impuissant à guérir une diphtérie grave, doit-on déduire que son action est discutable et doit-on s'abstenir de le prescrire?

D'autres facteurs que le traitement en lui-même entrent dans la possibilité de guérison de telle ou telle maladie: il y a des considérations de terrain, de moment, de résistance et de réactions individuelles qui jouent leur grand rôle et qui, trop souvent, dépassent nos moyens d'appréciation.

Ce qui, dans la conduite à tenir, pourrait quelque peu nous retenir dans la voie de l'intervention rapide, c'est la prise en considération des intérêts de l'enfant. Or, nous avons vu dans cette étude que les enfants nés de femmes atteintes d'anémie pernicieuse de la grossesse, avaient un sort bien incertain, même lorsqu'ils arrivaient à terme. Le pronostic fœtal est singulièrement

sombre: cette considération doit peser de tout son poids dans la détermination thérapeutique à prendre.

En outre, nous estimons, pour notre part, qu'interrompre la grossesse chez de telles malades, c'est leur appliquer une thérapeutique pathogénique.

Nous nous réservons, d'ailleurs, de revenir sur ce point à la fin de notre travail.

DEUXIÈME PARTIE

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE A LA PATHOGÉNIE DES ANÉMIES DU TYPE PERNICIEUX DE LA GROSSESSE

CHAPITRE PREMIER

PATHOGENIE

Nombreuses sont les théories qui ont été proposées pour expliquer la pathogénie de l'anémie pernicieuse. Leur grande diversité, même, montre bien leur insuffisance à expliquer tous les cas. En outre, aucune d'entre elles ne s'appuie sur de nettes constatations anatomiques, bactériologiques ou expérimentales.

Pour difficile qu'il soit de donner le détail de toutes les théories qui se sont succédées, nous essayerons, néanmoins, de les passer en revue, nous réservant d'en faire, au passage, la critique.

1° *Théorie de la dégénérescence graisseuse du cœur.* — C'est à la stéatose du muscle cardiaque que Ponfick voulait rattacher la cause première de la maladie. Cette théorie n'a plus aujourd'hui qu'un intérêt purement historique. Il est abondamment prouvé par de nombreux comptes rendus d'autopsie que cette dégénérescence graisseuse du cœur n'est pas constante dans l'anémie pernicieuse. De plus, les expériences de Perl et de Tolmatocheff ont montré que cette stéatose n'est pas primitive, mais, au contraire, secondaire à l'anémie. Ces auteurs ont, en effet, produit cette lésion, en déterminant, chez l'animal, une anémie expérimentale par saignées répétées.

Il semble que cette dégénérescence doive être attribuée aux troubles de la nutrition que subit la fibre musculaire, sous l'influence de l'anémie.

2° *Théorie de l'origine gastro-intestinale.* — Nous avons vu, en étudiant la symptomatologie de l'anémie pernicieuse, combien fréquemment on pouvait rencontrer des troubles digestifs accentués.

Aussi, différents auteurs, tels que Quincke, Fenwick, Nolen, Nothnagel, Henry et W. Osler, Brabazou, Shumann, Trechsel, etc... ont été amenés à y chercher la cause de l'affection.

C'est aussi l'opinion de Grawitz, pour qui l'origine intestinale de l'affection n'est pas douteuse, la moelle osseuse et le sang étant atteints, ensuite, secondairement.

Sandoz croit que des décompositions se produisent dans l'estomac et l'intestin et provoquent les symptômes de l'anémie pernicieuse.

C'est surtout Hunter qui s'est fait le défenseur de la théorie qui veut trouver dans les troubles intestinaux le *primun movens* de la maladie.

Pour lui, la présence dans le foie de nombreuses granulations ferriques indique qu'il se fait dans le système porte une destruction importante de globules rouges Cette destruction serait déterminée par l'action d'un poison hémolytique provenant des bacteries du tube digestif.

C'est à cette théorie que paraissent se rallier Hannema et Levi.

Récemment, Knud Faber a cherché à donner une autre explication des troubles gastro-intestinaux. Pour cet auteur, ces troubles sont aussi à l'origine de l'anémie pernicieuse, mais la destruction globulaire serait sous la dépendance des causes suivantes: l'achylie gas-

trique serait le fait primitif. Chez les malades atteints d'achylie, les sécrétions gastriques ne joueraient plus leur rôle désinfectant: le jéjunum et le duodénum normalement exempts de microbes, présenteraient, dès lors, une flore riche et variée. Il y aurait là des raisons pour que se produise une pénétration dans le courant sanguin des bactéries, de leurs sécrétions et de leurs produits. De plus, chez les malades atteints d'achylie, il y a désintégration défectueuse des albumines dans l'estomac, dans lequel la digestion de la pepsine a cessé.

Pourquoi tous les malades atteints d'achylie gastrique ne font pas d'anémie pernicieuse? L'auteur admet, pour expliquer ce fait, qu'il faut que le malade soit sensibilisé. Ce n'est qu'après avoir été soumis, pendant un temps plus ou moins long, à la résorption constante des protéines, des bactéries ou de leurs toxines, que l'organisme deviendrait sensible à ces substances, lesquelles agiraient spécialement sur le sang.

S'appuyant sur ces hypothèses, l'auteur a traité quelques cas d'anémie pernicieuse par l'ingestion (Kefir) ou l'injection (lait) de protéines, de manière à obtenir la désensibilisation du malade. Il aurait eu quelques succès par ce procédé.

Quelle que puisse être, dans certains cas particuliers, la valeur de ces théories, elles ne sauraient résister à l'examen sérieux des faits. Outre qu'il n'y a pas, dans l'anémie pernicieuse de la grossesse, de rapport entre l'intensité des troubles digestifs et l'anémie, ces troubles sont loin d'être constants. Ils sont, le plus souvent, secondaires, survenant aux derniers stades de la maladie et non pas primitifs, comme il faudrait l'admettre si nous acceptions l'idée de l'origine gastro-intestinale de l'affection.

3° *Théorie de l'origine rénale.* — C'est Ewing qui, ayant trouvé à l'autopsie de trois malades des lésions très nettes de néphrite, eut l'idée d'invoquer cette néphrite comme élément déterminant du syndrome de Biermer.

Labbé, Lortat-Jacob, Salomon, observèrent deux cas analogues et attirèrent l'attention sur l'influence pathogénique du mal de Bright.

Pour Labbé, la néphrite agirait par dilution sanguine, par hydrémie. Cependant, l'hydrémie ne paraît agir que dans de rares cas et ne pouvoir déterminer que des anémies légères. Ce rôle de l'hydrémie a été étudié par Lœfer et par Chiray.

Grawitz se refuse à l'admettre. Il semble bien que ce soit la néphrite urémigène qui intervient le plus souvent comme facteur déterminant des anémies pernicieuses chez les brightiques. Par quel mécanisme? L'urée étant dépourvue d'action hémolytique, il semble bien que la néphrite agit par rétention de substances hémolytiques, rétention due à l'insuffisante perméabilité rénale.

Que peut-on penser de cette théorie appliquée au cas particulier de l'anémie gravidique?

Nous avons vu que, si les œdèmes sont à peu près constants dans les cas d'anémie pernicieuse de la grossesse, l'albuminurie, elle, est un symptôme particulièrement capricieux et inconstant. Dans aucune observation nous n'avons trouvé indiquée l'existence d'une azotémie appréciable. En outre, les diverses autopsies pratiquées, chez ces malades, n'ont souvent montré, du côté des reins, que des lésions discrètes, inconstantes, récentes qui sont vraisemblablement l'effet plutôt que la cause de la maladie.

4° *Théorie de l'origine nerveuse ou sympathique.* — Vincenzo, en 1900, attribua un rôle considérable aux lésions du système nerveux et surtout du sympathique.

Pour cet auteur, les ganglions du sympathique seraient le siège d'une infiltration parvi-cellulaire, ayant une action sur les chylifères et la résorption. En outre, du fait de l'altération du ganglion cœliaque, l'activité cœliaque serait diminuée; d'où il résulterait un apport moindre d'oxygène et en conséquence une tendance à la dégénérescence des viscères.

5° *Théorie de l'anhématopoïèse.* — C'est la théorie que Hayem et ses élèves ont défendue. Pour eux, l'hématopoïèse étant une fonction comme les autres, on pourrait concevoir qu'elle soit susceptible de présenter, à un moment donné, un ralentissement et même un arrêt.

« En présence de l'imperfection de nos connaissances, écrit Hayem, sur les maladies des organes hématopoïétiques, nous devons nous en tenir à la simple constatation de ce fait, qu'il existe une anémie due à l'épuisement du processus normal de sanguinification; cet état est le plus souvent secondaire et, en quelque sorte, l'aboutissant de divers états anémiques reconnaissant au début d'autres causes. Mais, dans certains cas, ce processus se montre d'une manière précoce, pour constituer d'emblée une forme d'anémie protopathique qui prend asse rapidement des caractères graves, les éléments formateurs du sang ne se produisant plus qu'en quantité tout à fait insuffisante.

« Il paraît donc exister une anémie distincte des diverses variétés de chlorose et d'anémie, et, pour indiquer le processus auquel elle se rattache, je propose de la distinguer sous le nom d'anémie par anhématopoïèse ».

Quoiqu'il en soit, le pourquoi de cette lésion sanguine reste toujours à rechercher.

6° *Théorie microbienne et infectieuse.* — Bernheim, le premier, en 1879, crut avoir trouvé le microbe pathogène dans le sang d'une malade morte d'anémie pernicieuse: c'était un bâtonnet, répondant au genre Bactérium de Davaine. Warwinge et Kjellberg, dans des conditions identiques, crurent également avoir découvert le microbe de la maladie.

Frankenhauser, en 1883, signala la présence, dans le sang de plusieurs femmes enceintes mortes d'anémie pernicieuse, de corps arrondis, munis de flagelles, très mobiles. Ces mêmes éléments furent retrouvés un an plus tard par Pétrone, qui les inocula à des lapins: sacrifiés au bout de vingt jours, ces animaux présentèrent, à l'autopsie, des organes anémiés.

Deluen fait remarquer, à juste titre, à ce sujet, que Pétrone ayant injecté ainsi à des lapins du sérum humain normalement hémolytique pour le sang du lapin, ses expériences n'ont pas la valeur que leur auteur leur accordait.

Un certain nombre d'auteurs ont décrit des granulations intra-globulaires qu'ils ont cru être des parasites (Herst, Quincke, Ponfick, Labadie-Lagrave). Hayem a démontré que c'étaient là des pseudo-parasites puisqu'il s'agissait de globules nains.

Les recherches entreprises par Planchard, Hanot et Legry, en vue de déterminer l'origine microbienne de l'anémie pernicieuse, restèrent sans résultat.

Lefas, en 1905, trouva, dans un cas d'anémie grave, des corpuscules endo-globulaires, dont l'inoculation au lapin détermina chez celui-ci une anémie de même formule que dans son cas clinique. Il retrouva dans le sang

des animaux en expérience le même corpuscule que Lefas considère comme étant de nature parasitaire.

Mais nous savons aujourd'hui que des anémies pernicieuses symptomatiques de maladies infectieuses graves peuvent se développer; telle l'anémie pernicieuse secondaire à une infection gonococcique, dont Bourdinière, de Rennes, a rapporté un cas, telle encore l'anémie du type pernicieux, dévelopée sous l'influence d'une infection éberthienne (Mouricaud).

Ces anémies pernicieuses, survenues au cours des maladies infectieuses, ne sauraient être confondues avec l'anémie gravidique, dans laquelle l'hémoculture, chaque fois qu'elle a été pratiquée, est restée parfaitement stérile.

Herbert Moffitt, en 1911, s'appuyant sur ce que des protozoaires, tels que les trypanosomes, déterminent des symptômes voisins de ceux de l'anémie pernicieuse, en déduisait que cette maladie est due à un organisme inférieur.

Enfin, les vétérinaires ont observé, chez le cheval, le développement d'une maladie à laquelle ils donnent le nom d'anémie pernicieuse. Cette maladie, survenant chez des animaux surmenés, mal nourris, logés de façon défectueuse, est souvent consécutive à une maladie infectieuse, surtout la pneumonie.

Cliniquement, elle est assez comparable à l'anémie pernicieuse humaine. D'après les recherches de Zschokke, elle serait d'origine parasitaire, origine qui semble établie du fait de l'atteinte simultanée de plusieurs animaux dans une même écurie.

W.-R. Mack a réussi, à deux reprises, en 1907, à inoculer la maladie à des animaux bien portants, par l'injection sous-cutanée de sang défibriné, provenant d'animaux malades.

« Une bactérie, écrit l'auteur, est fréquemment présente dans les tissus, mais ne doit pas causer la maladie. Ce pourrait être un virus filtrant; je n'ai pu le mettre en évidence dans mes expériences. En fait, mes inoculations ont produit quelquefois des résultats contradictoires et embarrassants. »

Comme on le voit, l'origine infectieuse de l'anémie pernicieuse des chevaux reste encore à démontrer. Le serait-elle, d'ailleurs, que ce fait, joint à la ressemblance symptomatique de la maladie avec l'anémie pernicieuse humaine, ne permettrait cependant pas de conclure à l'identité de nature des deux affections.

Quoiqu'il en soit, pour ce qui concerne la femme enceinte, non seulement on n'a pu, du vivant de la malade, mettre en évidence un microorganisme pathogène, mais encore, à l'autopsie on n'a jamais rencontré, jusqu'ici, de lésions d'origine infectieuse.

7° *Théorie du trouble de la sécrétion interne de la moelle osseuse.* — C'est une théorie avancée et soutenue par Donzello.

« Puisque, dit-il, la moelle est une glande à sécrétion interne, il suffit que les éléments de la moelle soient atrophiés et altérés pour que la sécrétion diminue, disparaisse même complètement et que la maladie soit constituée ».

Pepper, Conheim, Osler, Erlich avaient déjà émis la même hypothèse. Il manque, malheureusement, à cette ingénieuse théorie, de reposer sur des preuves expérimentales qui n'ont jamais été produites. Nous devons donc l'écarter.

8° *Théorie toxique.* — Les intoxications chroniques, qu'elles soient exogènes ou endogènes, sont susceptibles de réaliser un syndrome d'anémie pernicieuse.

Le rôle des intoxications exogènes est nettement démontré pour ce qui concerne en tous cas le plomb ou l'oxyde de carbone (Mallassez). Parmi les intoxications endogènes le rôle de la tuberculose, de la syphilis, du paludisme, des toxines néoplasiques, etc., paraît devoir être mis, actuellement, hors de doute. Il en est de même des intoxications par les parasites et leurs toxines (Reyher, Runeberg, Schaumann, Faust et Talqwist) surtout pour l'ankylostome et le botriocéphale.

La connaissance de ces diverses causes toxiques devait tout naturellement amener les chercheurs à penser que l'anémie pernicieuse de la grossesse pourrait bien être sous la dépendance de l'auto-intoxication gravidique.

Cette auto-intoxication, qui doit être tenue pour responsable des signes dits sympathiques du début de la grossesse, des vomissements incoercibles, de l'éclampsie et peut-être aussi de la manie puerpérale, serait encore à l'origine de l'anémie pernicieuse gravidique.

La majeure partie des auteurs qui se sont attachés à l'étude de l'anémie pernicieuse de la grossesse, dans ces dernières années, paraissent d'accord pour admettre qu'elle se développe sous l'influence de cette auto-intoxication.

Tout récemment encore, Aubertin, — dont la haute compétence en cette matière ne saurait être contestée, — écrivait: « Cette hypothèse, toute incertaine qu'elle soit, a, cependant, pour elle un fait extrêmement important: la possibilité d'une guérison rapide après l'expulsion du fœtus, comme dans la néphrite gravidique. »

Cette considération paraît, en effet, avoir entraîné la conviction de la plupart des auteurs (Clivio, Bertino, Varaldo, Magnes, Jousselin, Deluen, Petersen, etc..)

Quelle est l'origine de l'auto-intoxication gravidique. Pour certains, l'organisation anti-toxique de l'organisme, si admirablement réglée, est profondément troublée par la grossesse. Le foie devient graisseux (Laennec, Tarnier, Vulpian). Les reins subissent la même transformations. Les urines sont modifiées comme quantité et qualité. Les diverses glandes à sécrétion interne subissent aussi des modifications profondes. Il y aurait une diminution des oxydations (Bouchard).

On peut ainsi concevoir que pendant la grossesse puissent coïncider une hyperproduction toxique et une insuffisance des émonctoires. Les poisons en circulation attaqueraient les hématies et leurs générateurs. Les produits de désintégration provenant de la destruction des globules, augmenterait la toxicité du sang, aggravant encore l'intoxication.

La plupart des accoucheurs admettent aujourd'hui que l'intoxication de la grossesse est due, au moins dans les premiers mois, à une villo-toxémie: « C'est l'œuf lui-même qui serait en cause, l'œur avec ses cellules syncytiales si actives, ses villosités jeunes, si abondantes dans les premiers mois. » (Anderodias). L'auto-intoxication serait donc d'origine syncyttale. Or, on sait que l'hypertrophie du syncytium produit le deciduome malin, qui provoque, entre autres symptômes importants à signaler pour nous: une anémie grave.

Lian et Sergent ont insisté sur l'importance de l'insuffisance surrénale dans l'auto-intoxication gravidique. Les glandes surrénales, par leur sécrétion interne, joueraient un rôle antitoxique neutralisant, vis-à-vis des toxines d'origine syncytiale.

Mais par quel mécanisme la villotoxémie et l'insuffisance surrénale détermineraient-elles la production d'une anémie pernicieuse?

La question reste entièrement à résoudre.

Pour nous, un fait reste acquis: c'est l'œuf qui est responsable du développement de l'anémie pernicieuse gravidique. C'est seulement après expulsion de cet œuf que la maladie est susceptible de guérir.

Or, nous savons que le fœtus tire le fer nécessaire à son développement du sang maternel. Par quel mécanisme se fait cette spoliation dont le fœtus est le bénéficiaire? Par quel mécanisme ce processus de spoliation est-il maintenu dans des limites normales? Ces deux questions éveillent l'idée d'un état normal d'équilibre, dont la rupture pourrait expliquer la production d'une anémie grave.

C'est à l'examen de ce problème que nous avons consacré les pages qui vont suivre.

CHAPITRE II

L'HEMATOLYSE GRAVIDIQUE

SA SIGNIFICATION PHYSIOLOGIQUE. — SES CONDITIONS

Pendant la grossesse, le milieu sanguin maternel subit un certain nombre de modifications importantes, portant avec une égale netteté sur sa constitution chimique, physique et cytologique.

Nous n'entreprendrons pas, ici, d'écrire un chapitre complet de la physiologie du sang pendant la grossesess.

Nous nous bornerons simplement à mettre en évidence les signes d'une hématolyse normale et physiologique au cours de la gestation.

Les éléments figurés. — Le nombre des globules rouges, chez la femme enceinte, serait constamment diminué.

Signalée par Andral et Gavarret, par Becquerel et Rodier, par Regnault, Quinquaud, en France; par Scanzoni, Kivisch, Nasse, Mayer, en Allemagne, cette anémie est également admise par Hayem, avec cette réserve, qu'elle ne se rencontre que chez quelques femmes seulement.

Fehling, Schrœder, Wild et Dietrich, au contraire, contestent la réalité de son existence. Les travaux de

Charrin et Guillemonat, ceux de Ferroni, en 1899, les recherches de Bar et Daumay, en 1904, ont démontré, de façon à peu près inattaquable, l'existence d'une déglobulisation légère, mais constante dans le sang de la femme gravide.

Des confirmations plus récentes sont venues, ces dernières années, s'ajouter aux travaux précédents: nous voulons parler des belles recherches de Terhota, en 1914, et de H. C. Gram en 1922.

En 1922, enfin, Einar Rud, reprenant la question en s'entourant de toutes les garanties d'exactitude technique désirables, et d'observation minutieuse, conclut dans le sens de l'existence de l'anémie physiologique réelle et indiscutable.

Cette anémie, à en croire l'auteur scandinave, atteindrait son plus haut degré à la fin du cinquième mois de la grossesse; quantitativement, elle pourrait être évaluée à une diminution de 4 à 500.000 hématies par millimètre cube, chiffre un peu inférieur à ceux indiqués par Bar.

Coïncidant avec cette diminution des éléments rouges, une diminution à peu près parallèle de l'hémoglobine est admise par la quasi-unanimité des auteurs. D'après Ferroni, on pourrait l'évaluer à 20 degrés de l'hémomètre de Fleische, et cette diminution s'accentuerait à mesure qu'on approcherait du terme.

Gram a rencontré, lui aussi, cette diminution de l'hémoglobine, mais, d'après lui, elle atteindrait son maximum vers la fin du cinquième mois (67 o/o environ), pour remonter ensuite et atteindre 80 o/o à la fin de la grossesse.

Divers auteurs, enfin, ont signalé (Savare en particulier), l'existence d'érythroblastes et de globules préma-

turés en plus grand nombre que normalement dans le sang de la femme enceinte et celà dès le deuxième mois de la gestation.

Rares jusqu'au quatrième mois, ces éléments augmentent de nombre dans les mois suivants, jusqu'à dépasser la proportion de 1,62 pour mille. Après l'accouchement, ils augmentent de nombre pour atteindre leur maximum le cinquième et le sixième jour, et diminuer ensuite.

La teneur du sang en fer est, elle aussi, diminuée. D'après Becquerel et Rodier, elle serait de 0 gr. 44 pour mille, au lieu de 0 gr. 54 pour mille, à l'état normal.

Charrin et Guillemonat ont aussi constaté cette diminution, mais les chiffres qu'ils donnent sont un peu différents: d'après ces auteurs, la teneur en fer qui, dans le sang de la femme non gravide, serait de 0 gr. 42 à 0 gr. 47, se trouverait constamment abaissée au-dessous de 0 gr. 40 pour mille chez la femme enceinte.

Quant à la résistance globulaire, elle serait un peu diminuée pendant la grossesse (Vicarelli, Pozzi, Resinelli, P. Bar, Devraigne et Daunay). D'après Pozzi, cette résistance globulaire est plus notablement abaissée chez la femme enceinte malade que chez la femme enceinte bien portante.

Les éléments blancs, eux, subissent une augmentation notable vers la fin de la grossesse, ainsi que l'a démontré Carton. Cette leucocytose, sans modifications importantes de l'équilibre leucocytaire, varie entre 15 et 20 mille globules blancs.

Baer, qui confirme dans ses récents travaux cette leucocytose, indique, toutefois, des chiffres moins élevés. Pour lui, c'est une polynucléose, avec majorité de formes jeunes (classes 2 et 3 du schéma d'Arneth). Augmentant considérablement pendant le travail, surtout

s'il se prolonge longtemps, cette leucocytose diminue considérablement pendant le puerperium.

Le plasma. — Le plasma sanguin subit également un certain nombre de modifications importantes.

La masse du sang, chez la femme enceinte, est augmentée, et cette augmentation, portant surtout sur l'eau, pourrait être évaluée à 8 o/o. A cette hydrémie correspond une diminution de la densité, dont les variations sont inverses de celles du volume du plasma (Bar).

La réalité de cette hydrémie, constatée jadis par Becquerel et Rodier, puis par Regnault, a été confirmée récemment par Miller Kenth et Rowtree en 1915, puis par Tyler et Stander en 1920.

La diminution de la densité est rapprochée par Bar du fait que la résistance globulaire est souvent diminuée chez la femme enceinte, l'hypotonie expliquant la fragilité globulaire.

L'alcalinité du milieu sanguin serait diminuée s'il faut en croire les travaux de Hasselbach et Gammelloft, et, plus récemment, ceux de Kilian et Sherwin. Selon Bar, les variations de l'alcalinité du sang seraient superposables à celles du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine chez chaque femme.

L'albumine est également diminuée; au lieu de la quantité moyenne de 70,5 pour mille que contient le sang de la femme non gravide, Becquerel et Rodier n'ont trouvé que 66,1, chiffre à peu près identique à celui que donne Regnault (66,4).

Diminuée pendant les premiers mois dans le sang de la femme enceinte, la fibrine augmente progressivement de quantité jusqu'à l'accouchement, passant du

taux normal de 3 o/o au taux de 4,3 o/o pendant les trois derniers mois.

La viscosité du sang est aussi diminuée. On discute encore sur les modifications de la coagulabilité. Pour d'aucuns elle serait normale; on prétend plus volontiers qu'elle est augmentée, tout comme d'ailleurs, la rétraction du caillot.

Le temps de saignement, étudié par Weil, Bocage et Isch-Wall a été trouvé par ces auteurs, presque constamment augmenté et inégal chez les femmes enceintes. Ce fait nous paraît difficile à expliquer si l'on considère que, dans ces cas, l'habituelle diminution des hématoblastes fait défaut.

Quant à la réaction de Farhœus, ou sédimentation des hématies, c'est un phénomène dont nous ignorons encore la portée physiologique exacte, mais qui paraît en rapport avec les modifications du plasma.

Nous signalerons enfin que le sérum de femme enceinte bien portante active l'hémolyse du sang de cheval par le venin de cobra, surtout à la fin de la grossesse et pendant l'eclampsie (Frankl et Richter). De même, vis-à-vis des globules de mouton, le sérum d'une femme enceinte est plus hémolytique qu'en dehors de la gestation (Watrin).

Cette modification humorale serait sous la dépendance de la lécithinémie de la grossesse. Nous aurons, par ailleurs, l'occasion d'y revenir.

En résumé, il existe donc bien chez la femme enceinte une anémie physiologique, qui se caractérise par la diminution du nombre des globules rouges, de la quantité d'hémoglobine et de la quantité de fer, par la présence d'hématies prématurées dans le sang circulant, par l'existence d'une leucocytose avec prédominance des

formes jeunes, par une diminution de la résistance globulaire et, enfin, par l'augmentation du pouvoir hémolytique du sérum.

Les organes hématopoïétiques. — A ces modifications du sang correspondent des modifications de même sens au niveau des organes hématopoïétiques.

D'après Charrin, Guillemonat et Levaditi, la rate augmenterait de volume pendant la gestation, cependant que les réserves ferriques qu'elle contient normalement diminueraient de façon telle qu'elles ne seraient plus que de 0 gr. 72 au lieu de 0 gr. 76, comme normalement.

Mais Bar fait justement remarquer, à ce propos, qu'il faut tenir compte, dans les appréciations des réserves ferriques de la rate, de l'hypertrophie de cet organe pendant la gestation: sa pauvreté en fer n'est que relative et la quantité totale de ce métal, en tenant compte de l'hypertrophie splénique, est, au contraire, accrue; et Bar de conclure que « cela indiquerait plutôt une suractivité de l'organe qu'un réel appauvrissement en fer ».

L'hypertrophie de la rate a été confirmée par les recherches de Bianchi et A. Léri, qui ont trouvé constamment, au moyen du phonendoscope, une augmentation très notable de son volume, et cela dès les premiers mois.

Le foie concourt avec la rate, de façon normale, à la destruction globulaire. Ses fonctions d'hémolyse et de ferro-fixation sont notablement augmentées pendant la grossesse.

L'excrétion biliaire est plus importante qu'en dehors de la gestation, ce qui est en rapport avec une très active destruction d'hémoglobine, et qui rend compte de ce fait qu'il est commun, près du terme, d'observer chez la

femme enceinte des matières fécales plus foncées en couleur, et plus fétides qu'à l'état normal.

L'urobilinurie semble assez fréquente chez la femme enceinte. Pour Merletti, elle serait constante pendant les deux derniers mois de la gestation. Bar et Daunay trouvent l'urobiline ou son chromogène dans l'urine de la femme enceinte dans 27 0/0 des cas. Litzenberg, en 1916, signale un chiffre voisin (26 0/0), Craincianu et Popper n'auraient trouvé de l'urobiline que dans 12 0/0 de leurs observations. Didier et Philippe, élèves de M. Bar, sont arrivés au chiffre de 90 0/0, les résultats pouvant varier d'un jour à l'autre chez la même femme.

A quoi répond cette urobilinurie? Vraisemblablement à une destruction trop active de globules rouges, la quantité d'hémoglobine libérée dépassant le pouvoir qu'a le foie de la transformer en bilirubine.

« La fréquence avec laquelle nous avons trouvé de l'urobiline dans l'urine, écrit Bar, bien qu'elle soit moins grande que celle signalée par Merletti, est encore considérable et mérite d'être retenue. Sa fréquence est une nouvelle preuve que l'hématolyse dont elle dérive est souvent exagérée chez la femme enceinte. Sa faible intensité montre que cette exagération n'est généralement pas très accntuée.

« L'urobilinurie nous apparaît, ainsi, comme faisant partie de ce cycle que nous avons vu naître sous l'influence de l'active hématolyse de la grossesse ».

Quant au pouvoir hématopoïétique du foie, il ne semble pas qu'il ait de reviviscence pendant la gestation, du moins dans les cas normaux.

Par contre, la moelle osseuse, elle, est congestionnée et passe souvent du type graisseux au type hémoformateur.

Nous signalerons, enfin, pour terminer, qu'ainsi que l'a constaté Wychgel, on peut rencontrer quelquefois chez la femme enceinte des urines riches en fer, nouveau signe évident de l'active hématolyse gravidique.

Ainsi, l'étude des organes hématopoïétiques au cours de la grossesse, apporte une preuve de plus de l'existence d'une « anémie physiologique » de la gestation.

***

On sait que le fer diminue dans l'organisme maternel au fur et à mesure que la gestation avance. Le nouveau-né, au contraire, s'enrichit de cette substance, de façon à se constituer des réserves qui lui permettront de pourvoir à ses besoins, pendant la longue période d'allaitement, au cours de laquelle les apports exogènes sont insignifiants.

Ce fait, démontré par Bunge, pour le lapin; par Kruger, pour le veau, par Lapicque, Charrin et Guillemonat, pour le cobaye, a été constaté également par Hugounenq pour le fœtus humain. Ce dernier auteur, dans les tables qu'il publie, signale que c'est à la fin du cinquième mois que le fœtus contient, relativement à son poids, le plus de fer.

Il convient donc d'admettre, et c'est là un fait qui n'est plus contesté aujourd'hui, que la destruction globulaire chez la femme enceinte est destinée à fournir au fœtus le fer que celui-ci demande à l'organisme maternel.

Il nous reste à étudier où et comment se fait la destruction globulaire.

***

Chipmann, chez le lapin, avait vu, au quatorzième jour de la gestation, des granulations ferriques dans le stroma des villosités choriales et dans les cellules de la

cadùque; puis, le fer apparaissait dans le foie du fœtus vers le dix-huitième jour.

Chez la femme, Hofbauer a constaté qu'il était commun de trouver dans les cellules ectodermiques des villosités choriales du placenta, de petits fragments ferriques et que ces fragments étaient particulièrement nombreux dans le stroma de certaines villosités.

Bar, lui aussi, a fait des constatations analogues:

« J'ai observé, dit-il, le plus souvent, sur les coupes des villosités, un mince liseré bleu courant au-dessous de la couche de Langhans. Ce liseré était formé de petits points, très petits, représentant de microscopiques poussières de fer. Dans un certain nombre de villosités, on voyait les particules de fer s'enfoncer dans l'intérieur de la villosité...

« J'ai constaté, enfin, comme Hofbauer, que s'il était commun de rencontrer des dépôts de fer dans les villosités appartenant à des placentas très jeunes, il était rare d'en observer dans celles appartenant à des placentas de femmes enceintes de plus de cinq mois ».

Hofbauer, en effet, a constaté, lui aussi, que c'est pendant la première moitié de la grossesse qu'on trouve beaucoup de fer dans le placenta; pendant la seconde moitié, au contraire, le fer n'y est plus qu'en quantité insignifiante.

De plus, cet auteur a encore remarqué que l'absorption du fer dans un placenta donné, varie beaucoup, suivant les villosités. Il y aurait une véritable spécialisation des villosités, certaines d'entre elles étant spécialement affectées au passage du fer.

A côté de ces recherches déjà anciennes, il convient de signaler, en bonne place, la magnifique contribution qu'a apportée à la question, tout récemment, El Diwa-

ny, dans deux remarquables travaux parus l'un en 1916, l'autre en 1919.

Dans ces travaux, l'auteur étudie comment se fait le passage du fer à travers le placenta des divers mammifères, et il arrive à cette conclusion générale: que chez tous les mammifères, le fer fœtal est fourni par la destruction du sang maternel au niveau du placenta.

De plus, El Diwany a montré qu'il se produisait, à cette intention, une organisation particulière au niveau du placenta, à laquelle il a donné le nom expressif d'*embryotrophe hématique*.

Voici, d'ailleurs, comment l'auteur définit lui-même cette formation:

« Nous donnons le nom d'embryotrophe hématique aux extravasats sanguins d'origine maternelle qui se répandent en plus ou moins grande abondance et d'une façon constante entre la muqueuse de l'utérus gravide et l'épithélium de la vésicule choriale de l'embryon. Ainsi définis, ces extravasats se produisent à une période de la gestation, toujours la même dans la même espèce.

« Ils sont, en outre, localisés à une région déterminée par rapport au placenta. A leur niveau, alors que l'épithélium, ou, d'une façon plus générale, la muqueuse utérine reste, à leur égard absolument passif, l'épithélium chorial (trophoblaste) du fœtus, au contraire, acquiert un tel développement et manifeste une activité telle, que la masse sanguine extravasée se trouve, au terme de la gestation, plus ou moins complètement résorbée par lui.

Par là, l'embryotrophe hématique, production anatomique constante et normale, a, en outre, une finalité physiologique définie puisqu'il est absorbé par le trophoblaste et incorporé par conséquent par le fœtus ».

Nous ne saurions mieux faire que de reproduire cette définition de El Diwany, pour rendre compte de la nature anatomique et de la finalité physiologique de l'embryotrophe hématique. Cet embryotrophe se retrouve constamment dans toutes les espèces de mammifères, avec quelques variations dans le détail anatomique. Fait intéressant à noter, il se produit à une période de la gestation qui est toujours la même pour une espèce donnée, et sa durée, relativement courte, est toujours la même dans l'espèce considérée. C'est au niveau de cette production que se font les échanges du fer entre la mère et le fœtus.

Chez les carnivores, la chienne étant prise comme type, les cellules placentaires qui limitent l'embryotrophe contiennent, du côté de la basale, des grains pigmentaires dont quelques-uns donnent les réactions du fer chez les ruminants, les cellules choriales phagocytent les globules rouges et les décomposent.

Chez les rongeurs, animaux à placenta hémochorialia, c'est-à-dire chez lesquels le trophoblaste baigne dans le sang maternel, le passage du fer se fait aussi aux dépens des globules rouges maternels circulants phayocytés directement par le trophoblaste.

Pour le placenta humain, des études analogues ont été depuis longtemps entreprises.

U. Stroganowé, Briquet, Merittens, admettent la phagocytose des globules maternels en nature par le syncytium trophoblastique.

Pour Bonnet, les hématies maternelles se fragmentent, s'accumulent à la surface du syncytium, pour être ensuite absorbées par lui.

Hofbauer, lui, pense que l'hémoglobine est absorbée par le syncytium à l'état de solution, laissant le stroma

globulaire en dehors des cils. Une fois absorbée, l'hémoglobine subirait une régression qui remettrait le fer en liberté. A mesure qu'on avancerait dans l'axe de la villosité, les grains ferrugineux diminueraient de quantité jusqu'à disparaître au niveau des capillaires. A ce moment, le fer se serait à nouveau réuni à des composés albumineux, pour former l'hémoglobine du sang fœtal.

Bar admet un mécanisme analogue: l'hémoglobine passant en nature dans le placenta et n'étant pas décelable par nos moyens histo-chimiques. Quant aux grains de fer que l'on voit au niveau du placenta pendant la première moitié de la gestation, il s'agirait de fer en excès qui, ayant traversé la couche épithéliale, n'est pas immédiatement utilisé par le fœtus, constituant une sorte de réserve que le fœtus épuisera plus tard quand ses besoins en fer seront devenus plus intenses et quand l'organisme maternel résistera à ses demandes.

De Kervilly, récemment, a repris l'étude de cette question, et il admet l'englobement des hématies maternelles par le syncytium. Il admet, comme Bonnet, la possibilité de leur fragmentation préalable.

Nadine Lachowsky, enfin, dans un très récent travail, a étudié le passage du fer à travers le placenta.

De cette excellente étude nous extrayons quelques passages qui montrent bien comment se fait la destruction globulaire au niveau du placenta.

Dans une pièce provenant d'une grossesse de six semaines environ, l'auteur a vu:

« Tout près d'une villosité qui montre à la limite du syncytium et du tissu conjonctif une fine bordure bleue de fer, nous avons vu un groupe de globules rouges, dans l'espace intervilleux, présentant une auréole nette-

ment bleue. Ce fait nous prouve que l'hémoglobine du globule rouge est décomposée à distance (sans doute par des ferments du syncytium) et que la phagocytose globulaire n'est nuellement nécessaire à la libération du fer. Ce halo bleu péri-globulaire ne peut être dû à une mauvaise fixation du sang; en effet, c'est de l'hémoglobine que laisse échapper le sang laqué et celle-ci, comme on le sait, présente un fer trop solidement combiné pour qu'on puisse le déceler ».

Par ailleurs, l'auteur a remarqué, comme Hofbauer, que certaines villosités contenaient une masse énorme de fer, d'autres n'en contenant que fort peu. Celles qui en contiennent beaucoup sont de préférences groupées les unes à côté des autres; dans les espaces qui les séparent, les globules rouges ne sont pas plus nombreux qu'ailleurs, mais ils sont accolés au syncytium, et à ce propos l'auteur pose la question de savoir s'il ne s'agit point là d'une manifestation d'un chimiotactisme.

La période pendant laquelle on peut déceler le fer dans le placenta maternel serait, d'après Lachowsky, relativement très courte et se placerait entre la sixième et la huitième semaine de la gestation. Ce serait là, si on le veut bien, ce que nous pourrions appeler, par analogie avec ce qu'a rencontré El Diwany chez les mammifères, la période embryotrophique chez la femme enceinte.

La destruction globulaire doit cependant continuer à s'effectuer au-delà de cette période, chez la femme enceinte, bien que moins intense: Nadine Lachowsky, en effet, opérant sur des placentas à terme, a vu que 15 o/o des globules rouges, provenant du sang de placenta frais reçu dans une solution hypotonique de bleu de méthylène, se colorent par le bleu, c'est-à-dire sont, d'après l'opinion de Poggi, des globules en voie de destruction.

Et ceci viendrait à l'appui de l'opinion de Bar et de El Diwany qui pensent que l'hémoglobine peut passer en nature à travers la villosité choriale; sans désintégration préalable de sa molécule.

Voilà ce que les divers auteurs, qui se sont occupés de cette importante question, ont vu: s'ils ne sont pas parfaitement d'accord sur le mode de passager du fer dans la villosité choriale, ils admettent tous que ce fer provient de la destruction de l'hématie maternelle.

Phagocytose? Hémolyse? Processus combiné? Nous pencherions plutôt vers cette dernière hypothèse. Quoiqu'il en soit, d'ailleurs, un fait demeure: à savoir que le syncytium est capable de détruire l'hématie maternelle.

D'où lui vient ce pouvoir?

El Diwany écrit: « Et de même que pour les substances albuminoïdes, où l'on a admis l'intervention de diastases variables, de même peut-on penser que pour la libération du fer la cellule choriale dispose de diastases appropriées ».

Deinreich admet l'existence dans le syncytium d'une érythrolysine spéciale; de même Weindenreich, qui aurait vu des globules en voie de lyse au contact du syncytium.

Quant à Bar, il admet que l'hémolyse est favorisée par l'état d'hypotonie du sérum pendant la grossesse; cette hypothonie, relativement accentuée, diminuerait la résistance globulaire, favorisant ainsi l'hémolyse.

En outre, Bar fait remarquer qu'il est commun de rencontrer le sérum laqué chez les éclamptiques.

Nadine Lachowsky, enfin, admet que le fer placentaire provient de l'hémoglobine des globules rouges maternels, « décomposés, pour la plupart, sans englo-

bement préalable, plus rarement à la suite de fragmentations d'hématies préalablement phagocytées ».

Des auteurs ont, enfin, essayé d'isoler du placenta l'érythrolysine qui tiendrait sous sa dépendance l'hémolyse, histologiquement constatée. Mohr et Freund, en 1907, ont pu mettre en évidence, dans l'extrait éthéré de placenta, l'existence d'une hémolysine qui agit, *in vitro*, avec une très grande activité. Cette hémolysine serait un composé chimique que les auteurs auraient identifié à l'oléate de soude.

Pour notre part, nous avons repris les expériences des deux auteurs allemands et nous ne pouvons que confirmer leurs recherches pour ce qui concerne l'activité hémolytique des extraits éthérés du placenta humain.

Nous avons fait les mêmes recherches pour le placenta de la lapine, et nous avons trouvé une activité hémolytique accusée de l'extrait éthéré de placentas prélevés à la période embryotrophique, les extraits réalisés en dehors de cette période n'ayant jamais démontré la moindre activité.

Et ceci est un fait important sur lequel nous voulons, dès maintenant, attirer l'attention: l'activité hémolytique de l'extrait placentaire n'apparaissant que pendant la période embryotrophique, chez la lapine, il est tout naturel de penser que c'est par une action de l'hémolysine placentaire qu'est gouvernée l'hématolyse gravidique.

Ce fait nous indique également que l'activité physiologique de l'hémolysine placentaire se trouve, à un moment donnée anihilée par une action contrariante. Nous pouvons donc déjà concevoir que l'hématolyse gravidique est maintenue dans les limites physiologiques par un processus régulateur.

Nous pensons que ce processus normal est l'hypercholestérinémie de la grossesse que nous allons maintenant étudier.

Auparavant, nous voudrions revenir sur les pages précédentes pour mettre bien en lumière certains faits qui nous apparaissent comme singulièrement importants.

L'hématolyse gravidique est une réalité physiologique, actuellement indiscutable. Elle se produit avec une grande intensité pendant la première moitié de la gestation et une date, à ce sujet, est à retenir: la fin du cinquième mois.

C'est à ce moment que la femme enceinte présente les signes d'hématolyse le plus accentués: que le nombre des hématies atteint son chiffre le plus bas, que l'on rencontre le taux le plus bas d'hémoglobine et de fer. C'est à la fin du cinquième mois, également, à en croire les tableaux dressés par Hugounenq, que les cendres du fœtus contiennent la proportion la plus élevée de fer.

On ne peut pas ne pas être frappé du fait que c'est aussi la date à laquelle, nous l'avons vu, débutent dans l'immense majorité des cas les anémies du type pernicieux pendant la grossesse.

CHAPITRE III

L'HYPERCHOLESTERINEMIE DE LA GROSSESSE

Sa Signification physiologique

I. — *L'hypercholestérinémie gravidique*

Nous avons vu, dans le précédent chapitre, combien profondes et variées étaient les modifications que subissait le milieu sanguin pendant la gestation.

Un nouveau chapitre a été ouvert ces quinze dernières années, à propos de la composition chimique du sang chez la femme enceinte: celui de l'hyperlipoïdémie de la gestation.

C'est une notion déjà très ancienne (Becquerel et Rodier) que les matières grasses et les lipoïdes augmentent dans le sang pendant la grossesse. Les recherches de Decio et plus récemment de Schiller mettent hors de doute l'existence de cette lipoïdémie.

Elle est sous la dépendance de l'augmentation de la teneur du sang en lécithine, cholestérine et acides gras, sans aucun changement des graisses neutres (Okada).

L'étude de l'hypercholestérinémie de la grossesse est relativement récente. Si cette augmentation de la cholestérine pendant la grossesse paraît avoir été signalée pour la première fois par Hermann et Neumann, ce sont surtout les travaux de Chauffard et de ses élèves qui ont

contribué à en fixer l'importance et les diverses modalités. Grigaut, surtout, s'est consacré à l'étude de la cholestérine dans les diverses conditions physiologiques ou pathologiques, chez l'homme.

Depuis Hepner et Hürtle, on sait que la cholestérine du sérum sanguin se trouve en combinaison avec l'acide oléïque et l'acide palmitique. Widal, Weil et Laudat ont montré que, cependant, un quart ou un cinquième de la cholestérine du sérum reste parfaitement libre de toute combinaison.

Dans les globules rouges, au contraire, toute la cholestérine se trouve à l'état libre.

Quoiqu'il en soit, Grigaut a montré que le sérum sanguin était le siège, par excellence, des variations de la cholestérine et que c'était là qu'elles devaient être recherchées.

Chez un sujet normal, la teneur moyenne du sérum sanguin serait, d'après Grigaut, égale à 1 gr. 60 par litre.

Quelles variations subit la cholestérinémie pendant la gestation?

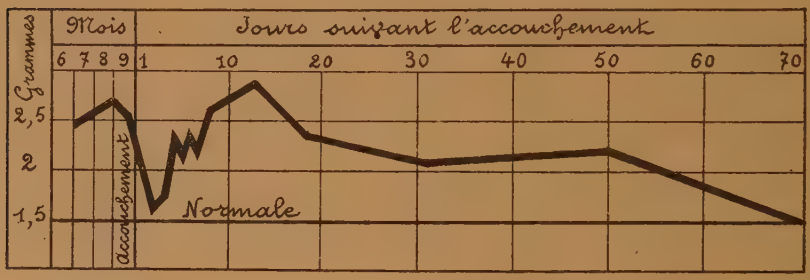
Les recherches entreprises par Chauffard, Guy, Laroche et Grigaut, portant sur 112 femmes, pour la plupart suivies en série, ont permis aux auteurs de conclure que l'hypercholestérinémie, très fréquente pendant les sept premiers mois de la grossesse, est pour ainsi dire, absolument constante dans les deux derniers mois.

Après l'expulsion du fœtus et dans les six jours qui suivent, la cholestérinémie s'abaisse et revient à un taux normal. Cette dépression à la normale est extrêmement courte: elle se produit de façon brutale, après la délivrance, et persiste toute la journée et pendant la journée suivante. L'hypercholestérinémie reparaît ensuite

progressivement pour atteindre sa fréquence et son intensité premières le onzième jour des couches. Cette hypercholestérinémie se prolonge pendant un certain temps et ce n'est que vers la fin du deuxième mois que le sérum sanguin a repris sa teneur normale en cholestérine.

D'après Grigaut, la cholestérinémie de la grossesse atteindrait pendant les deux derniers mois le chiffre moyen de 2 gr. 45 par litre.

Chauffard et ses élèves ont représenté ces variations de la cholestérine dans le sérum des femmes gravides par une courbe que nous reproduisons ci-après:



COURBE DE L'HYPERCHOLESTÉRINÉMIE CHEZ LA FEMME GRAVIDIQUE
(*D'après Chauffard, Guy Laroche et Grigaut*)

Ni l'allaitement, ni l'âge des femmes enceintes, ni le nombre des grossesses antérieures n'ont paru, aux auteurs, influer sur l'hypercholestérinémie, ni régler son intensité.

Ces travaux de Chauffard, Guy Laroche et Grigaut ont été confirmés par de nombreux auteurs, tel que Klinkert en Hollande, Mauriac et Strymbau en France. Ecalle, dans sa thèse en 1917, et Watrin, en 1921, ont également admis cette hypercholestérinémie, bien qu'apportant des chiffres un peu plus bas que ceux qu'admettent Chauffard et ses élèves.

Pour Watrin, l'hypercholestérinémie existe toujours dans la seconde moitié de la grossesse, tandis qu'elle est exceptionnelle pendant les trois premiers mois. Elle oscillerait entre 1 gr. 80 et 2 gr.

Cet auteur signale, en outre, que dans les cas où l'on trouve dans les urines de femmes enceintes une urobilinurie excessive, on trouve parallèlement une forte hypercholestérinémie.

Pour Mauriac et Strymbau, la courbe de la cholestérinémie pendant la grossesse serait un peu différente. A la suite de leurs recherches portant sur cinquante femmes, ces auteurs admettent que:

L'hypercholestérinémie est marquée, dès le premier mois et s'accentue pendant le deuxième. Du troisième au quatrième mois, le taux de la cholestérine s'abaisse, le minimum étant atteint du quatrième au cinquième mois où le taux se rapproche de la normale. A partir du cinquième mois, la cholestérine du sang augmente progressivement. De six à neuf mois, elle se maintient au-dessus de deux grammes.

Aux approches du terme, on assiste à une chute de la cholestérine au niveau et au-dessous du taux normal.

Quoiqu'il en puisse être de ces modalités, et quelle que soit la façon de voir que l'on adopte, il est certain que l'hypercholestérinémie n'est vraiment évidente et importante qu'à partir du sixième mois de la gestation. C'est là un fait que nous voulons retenir.

Nous avons voulu déterminer si les mêmes variations du taux de la cholestérine se retrouvaient chez les animaux gestants. Nous nous sommes adressés pour cela à la lapine. Chez cet animal, la teneur en cholestérine du sang présente des différences importantes d'un animal à l'autre, comme l'ont justement indiqué Gorter et Ten

Bokkel-Hinnink, qui ont trouvé des variations depuis 0 gr. 19 jusqu'à 0 gr. 95 par litre. Cependant, comme le signalent les auteurs chez un même animal les variations sont minimes et n'excèdent pas, en moyenne, dix pour cent.

Dans 11 cas, nous avons noté un abaissement très net de la teneur en cholestérine du sérum chez la lapine gestante du seizième au vingt-deuxième jour environ de la gestation. Au contraire, au delà de cette date, c'est toujours une hypercholestérinémie peu importante, mais indiscutable que nous avons notée.

Baumann et Holly qui, tout récemment (février 1924), ont fait des recherches semblables chez la lapine, donnent des résultats quelque peu différents des nôtres. Chez sept animaux, pendant la gestation, ces auteurs ont noté une diminution marquée qui atteint jusqu'à 40 0/0. La diminution commence de quinze à vingt jours après la conception et atteint son plus bas degré un ou quatre jours avant la parturition. Si nous sommes d'accord avec les auteurs américains pour ce qui concerne la première partie de leur conclusions, nous n'avons pas trouvé les mêmes résultats que ceux qu'ils signalent pendant la dernière semaine de la gestation, où nous avons toujours rencontré une hypercholestérinémie (1) nette, sinon accusée.

Pour ce qui nous concerne, nous admettons donc que chez la lapine l'hypercholestérinémie n'est appréciable que dans les derniers huit jours de la gestation.

---

(1) Tous nos dosages de cholestérine ont été pratiqués suivant la méthode colorimétrique.

II. — *Le rôle physiologique de la cholestérine dans l'organisme*

Avant d'essayer d'élucider le rôle biologique que joue la cholestérine pendant la grossesse, il convient de mettre en évidence l'action de la cholestérine dans l'organisme sain ou malade.

a) *La cholestérine agent antitoxique.* — On a voulu, surtout après les études de Gérard et Lemoine, faire jouer à la cholestérine, dans l'organisme, un rôle antitoxique banal. Cette opinion, qui a acquis droit de cité, aujourd'hui, dans tous les classiques, n'a pourtant reçu aucune confirmation indiscutable, ni dans le domaine expérimental, ni dans l'observation clinique. Les résultats obtenus par Gérard et Lemoine dans le traitement des tuberculoses expérimentales chez le cobaye, n'ont pas eu leur confirmation naturelle chez l'homme. Et encore convient-il de signaler que la *Paratoxine* préconisée par ces auteurs, comme donnant des résultats nettement supérieurs à ceux que permet la cholestérine doit donc une partie de son action à d'autres éléments que la cholestérine elle-même.

L'hypercholestérinémie qui survient habituellement au déclin des maladies infectieuses, a été interprétée comme un processus antitoxique, tout comme d'ailleurs l'hypercholestérinémie des suites de couches. Nous verrons plus loin ce qu'on doit en penser.

La seule action biologique parfaitement établie expérimentalement et contrôlée en clinique, qu'on doit accorder à la cholestérine, est une action antihémolytique.

Comme le dit Linossier:

« A la cholestérine elle-même est dévolue une action spéciale nettement établie: l'action antihémolytique.

Nous n'avons aucun argument expérimental pour lui reconnaître — en contradiction avec nos conceptions biologiques actuelles — une action antitoxique banale. Nous en avons, au contraire, d'excellentes pour admettre que cette action ne s'exerce que sur crtains poisons bien déterminés et notamment sur les poisons hémolytiques ».

b) *La cholestérine agent antihémolytique*

Il semble bien que c'est à Ramson que revient l'honneur d'avoir mis en lumière, en 1901, l'action antihémolytique de la cholestérine, en montrant son pouvoir neutralisant à l'égard des propriétés hémolytiques de la saponine. Les travaux des Pohl et ceux de Hédon, en 1901, ont démontré que c'est à la présence de cholestérine que le sérum sanguin devait ses propriétés antihémolytiques vis-à-vis des glucosides.

De même, Noguchi, en 1902, a signalé que l'action antihémolytique du sérum et du lait vis-à-vis de l'agaricine, la saponine et la tétanolysine était due à la cholestérine qu'ils contenaient.

Tous les travaux, plus récents sur la question, s'accordent à reconnaître ces propriétés anti-hémolytiques de la cholestérine.

Iscovesco, en 1908, montre que la cholestérine diminue considérablement l'action hémolytique du sérum de chien à l'égard des globules humains, les mêmes résultats étant obtenus avec beaucoup d'autres agents hémolytiques.

D'après l'auteur, l'action empêchante de la cholestérine est beaucoup moins évidente quand on la mélange d'abord aux globules rouges, que lorsque on la fait agir d'abord sur l'agent hémolytique lui-même.

Par ailleurs, le même auteur et J. Foucaud, consta-

tent que la cholestérine a un pouvoir antihémolytique considérable à l'égard des savons, dont elle peut annuler complètement l'action; et les auteurs concluent à l'existence fort probable dans l'organisme de cas nombreux où la cholestérine doit entrer en jeu comme substance antihémolytique.

Récemment encore, Zinck, H. Clark et Evans ont démontré à nouveau l'action empêchante de la cholestérine sur l'hémolyse par la saponine et l'oléate de soude.

Pour ce qui est des extraits hémolytiques organiques des constatations analogues ont été faites par Talqwist, pour les extraits de botriocéphale, par Mohr et Freund pour ce qui concerne l'extrait hémolytique retiré du placenta, par nous-même pour ce même extrait placentaire. A l'appui de cette théorie de l'action antihémolytique de la cholestérine dans l'organisme, il faut signaler ce fait extrêmement remarquable que les globules rouges des diverses espèces animales sont d'autant plus résistants à l'hémolyse qu'ils sont plus riches en cholestérine. Les globules des divers animaux sont, au contraire, d'autant plus facilement hémolysés, qu'ils contiennent moins de cholestérine.

Ce fait, aujourd'hui contrôlé par de nombreux auteurs, a été mis en lumière, pour la première fois, par Mayer et Schaeffer.

Kurt Meyer, confirmant cette donnée, ajoute que les hématies sont d'autant plus fragiles qu'elles sont plus riches en lécithine et plus pauvres en cholestérine.

Dans le même ordre d'idées, Bigline et Khosroew, en 1914, ont démontré qu'il y avait parallélisme évident entre la cholestérinémie et la résistance globulaire. Dans les cas étudiés par ces auteurs, l'augmentation de quantité de lipoïdes du sang s'accompagnait d'une élévation de la résistance et inversement.

Boidin et Flandin, enfin, en 1911, ont établi que le pouvoir antihémolytique d'un sérum est exactement proportionnel à la quantité de cholestérine qu'il contient. Il semble bien, également, que ce soit à la cholestérine que doive être attribuée l'augmentation de la résistance globulaire dans l'ictère par rétention, lequel s'accompagne toujours d'une forte hypercholestérinémie, fait à rapprocher de l'action hémolytique de la bile. Les propriétés antihémolytiques de la cholestérine sont donc parfaitement établies. Il est probable que si la cholestérine agit dans de rares cas, à la façon d'un antitoxique banal, c'est que l'intoxication envisagée exerce par certains côtés une action hémolysante.

C'est ainsi que Karaulow a montré, par exemple, que parmi les substances actives de la digitale, la digitonine qui possède une action hémolytique, est strictement neutralisée par la cholestérine, tandis que la digitaline ne l'est pas du tout.

Cette action antihémolytique de la cholestérine, par quel mécanisme s'exerce-t-elle?

S'il faut en croire les recherches de Windaus (1909), le mécanisme de cette action serait une réaction purement chimique: la cholestérine contracte avec la saponine, prise comme exemple, une combinaison cristallisée insoluble et inactive. Les éthers de la cholestérine, au contraire, ne se combinant pas à la saponine, n'ont aucune action antihémolytique.

Pour Ramson, l'altération du globule rouge résulte de l'union de la cholestérine qui y est contenue avec la saponine. Cette même combinaison peut se produire dans le sérum, mais alors une partie de la saponine s'en trouve neutralisée. Et Ramson croit qu'un sérum riche en cholestérine a un pouvoir protecteur énergique, les globules

riches en cholestérine étant des globules fragiles. La première partie de cette affirmation est admise par tout le monde, sans discussion aucune, et, comme nous avons vu que c'est la cholestérine libre qui agit comme facteur antihémolytique, c'est surtout le sérum riche en cholestérine libre qui sera un sérum énergiquement protecteur.

Pour ce qui touche aux globules rouges, au contraire, l'opinion de Ramson ne peut être maintenue, entièrement, et nous avons vu, au contraire, que les globules les plus riches en cholestérine sont aussi les plus résistants à l'hémolyse.

Ce qui est certain, c'est que les globules très riches en lécithine sont plus facilement attaqués par la saponine, et Pascucci a démontré, en agissant sur des globules artificiels, dans lesquels on faisait varier les quantités relatives de cholestérine et de lécithine, que l'attaque par la saponine était d'autant plus forte que le rapport lécithine-cholestérine était lui-même plus élevé. Quoiqu'il en soit, de ces diverses modalités, il semble bien que les globules ne puissent être attaqués qu'après épuisement préalable de la cholestérine libre du sérum, et c'est donc avec l'accroissement de la quantité de cholestérine libre dans le sérum que l'on verrait augmenter le pouvoir protecteur de celui-ci.

III. — *La cholestérine dans les maladies infectieuses*

Au cours des maladies infectieuses, l'étude de la cholestérinémie a été entreprise, dans ces dernières années: Cette étude est trop récente et encore incomplète pour qu'on puisse en tirer des conclusions définitives.

On sait, cependant, que le taux de la cholestérine subit des variations profondes au cours des diverses infections

Pendant la période d'état des maladies infectieuses,

l'hypocholestérinémie est de règle. A la défervescence, au contraire, la cholestérinémie remonte à son taux normal ou même le dépasse. C'est la durée et l'intensité de l'infection qui règlent les variations de la cholestérinémie (Chauffard et Grigaut). Ce fait mérite d'être rapproché de l'existence d'une anémie plus ou moins intense dans la plupart des maladies infectieuses à la période d'état, et de l'action hémolytique que la plupart des microbes pathogènes peuvent acquérir sous certaines conditions.

Il est à remarquer aussi que c'est dans la fièvre typhoïde et dans les infections à paratyphoïdes, maladies anémiantes par excellence, que ces variations de la cholestérinémie sont le plus appréciables.

Ces diverses recherches de Chauffard et ses élèves ont été confirmées surtout pour la typhoïde, de divers côtés: en France par Mauriac et Defaye, de Bordeaux; par Etienne, de Nancy; en Allemagne par Pribam et par Bacmeister; par Edwin Henes, aux Etats-Unis; par Bauer, en Autriche.

L'infection tuberculeuse, si souvent anémiante, s'accompagne toujours d'une nette hypocholestérinémie; fait qu'il faut rapprocher de l'heureuse influence thérapeutique qu'a exercé la cholestérine dans des cas d'anémie tuberculeuse, entre les mains d'Iscovesco.

Chauffard, Guy Laroche et Grigaut, ont montré que, dans les néphrites urémigènes, l'hypercholestérinémie est constante; on connaît, par ailleurs, le rôle que jouent parfois les néphrites chroniques dans la production des anémies pernicieuses, comme l'ont montré Labbé, Lortat-Jacob et Salomon.

Plus significatives encore sont les variations de la cholestérine dans les maladies plus franchement ané-

miantes: parmi celles-ci le paludisme s'accompagne d'une déglobulisation plus ou moins marquée au cours de l'accès.

Crespin et Ali Zaky, en 1919, ont étudié parallèlement la courbe de l'hémolyse et la courbe de la cholestérinémie dans l'accès palustre. D'après leurs constatations, ces auteurs admettent que la résistance globulaire, d'abord diminuée, augmente ensuite peu à peu, suivant une augmentation parallèle à celle de la cholestérine, dont le taux s'élève de façon réelle pendant l'accès. Il nous semble bien que cette hypercholestérinémie doive être interprétée comme un processus de défense contre la déglobulisation pendant l'accès.

Gorham et Myers, dans la cachexie cancéreuse qui s'accompagne si souvent d'un état anémique sévère, ont noté une hypocholestérinémie très nette, fait que les auteurs eux-mêmes rapprochent du pouvoir antihémolytique très marqué de la cholestérine.

IV. — *La cholestérine dans les anémies*

Dans l'anémie pernicieuse, Erben, en 1900, signale une diminution constante de la cholestérine.

De même, Collatino Cantieri, dans une étude parue en 1915, a trouvé dans divers états anémiques d'étiologie très dissemblable, ce caractère commun d'un sérum pauvre en cholestérine.

Gorham et Myers ont aussi rencontré cette hypocholestérinémie.

Macadam et Shiskin Cecilia ont trouvé dans les anémies de toutes causes un sérum sanguin pauvre en cholestérine; cette pauvreté ne serait appréciable que lorsque la diminution de nombre des glogules rouges aurait atteint 50 o/o. D'après ces mêmes auteurs, la cholesté-

rine des globules est aussi diminuée, mais le contenu des hématies est beaucoup moins sujet à des variations que celui du plasma.

A Kipp, en 1920, a confirmé toutes ces recherches. Pour lui, dans l'anémie pernicieuse, la teneur du sérum sanguin en cholestérine, s'abaisse parallèlement à la gravité des troubles morbides, à la diminution des hématies et à celle du pourcentage d'hémoblobine du sang.

Que se passe-t-il dans les anémies expérimentales?

Pribam et Gardner ont démontré expérimentalement que l'ingestion ou l'injection sous-cutanée de cholestérine augmente la résistance des globules rouges de l'animal à l'action de certaines hémolysines. Dès 1906, Salkowski avait attiré l'attention sur le rôle de cette substance comme agent de défense contre les hémolysines secrétées dans l'organisme ou provenant de l'alimentation. Peu après, Talqwist montre que cette action protectrice s'exerce nettement, *in vivo*, à l'égard de l'hémolysine du botriocéphale.

Morgenroth et Reicher ont constaté, après avoir injecté du venin de cobra sous la peau de divers animaux, dont les uns absorbaient de la cholestérine et dont les autres n'en absorbaient pas, que l'anémie des premiers est notablement moindre que celle des seconds.

Klemperer a publié, en 1908, les résultats d'expériences analogues: l'anémie produite chez le lapin par l'injection répétée de venin de cobra ne se produit pas si l'on administre en même temps de la cholestérine (1).

---

(1) Delezenne et Fourneau, en 1914, ont démontré le mécanisme de la neutralisation du venin de Cobra par la cholestérine.

Pour ces auteurs, le venin contient une diastase qui transforme la lécithine en lysocithine qui présente des propriétés hémolytiques très accusées. Fait intéressant, la neutralisation de la lysocithine

H. Iscovesco, en 1912, a constaté que l'anémie par saignée n'est pas accompagnée d'une augmentation des lipoïdes, tandis qu'au contraire l'anémie par intoxication, c'est-à-dire l'anémie par hémolyse, est accompagnée d'une augmentation considérable de la quantité des lipoïdes globulaires qui font plus que doubler et aussi d'une augmentation des lipoïdes du sérum, toutefois moins prononcée.

Ce fait ne saurait avoir d'autre signification, selon nous, que de témoigner de l'effort réactionnel de l'organisme pour lutter contre l'agent destructeur des globules rouges.

Harry Dubin, au contraire, dans l'anémie grave provoquée chez le chien par une trypanosomiase expérimentale, trouve la quantité totale des graisses du sang augmentée, tandis que la lécithine et la cholestérine diminuent.

Ces faits, au premier abord contradictoires, nous paraissent cependant devoir être interprétés dans le même sens.

Il n'y a là, nous semble-t-il, qu'une question de degré dans l'attaque toxique: une intoxication légère, détermine un effort réactionnel hypercholestérinémique; une intoxication d'emblée grave et brutale épuise dès l'abord le processus de défense naturel.

Il se produit là un phénomène assez comparable à ce que l'on voit dans les anémies expérimentales par la

---

par la cholestérine se fait sensiblement molécule à molécule. Les auteurs qui ont étudié au point de vue clinique les rapports réciproques de ces deux substances ont observé que, dans des conditions d'expérience déterminées, la lysocithine peut fixer exactement une molécule de cholestérine pour donner naissance à un composé dépourvu d'action hémolytique.

saponine: les doses considérables du toxique produisent des anémies du type pernicieux; les très faibles doses souvent répétées, au contraire, déterminent une hyperglobulie, par l'effet excitant qu'une destruction globulaire modérée produit sur les organes hématopoïétiques.

V. — *La cholestérine, agent thérapeutique antihémolytique*

Nous ne saurions, enfin, passer sous silence l'action thérapeutique heureuse qu'a exercé sur les anémies pernicieuses la cholestérine entre les mains de Kemplerer, de Reicher. Quant à Iscovesco, la cholestérine lui aurait donné des résultats remarquables dans des cas de chlorose, de purpura, d'anémie tuberculeuse.

On sait aussi que la splénectomie a donné souvent des résultats heureux dans les anémies du type pernicieux. Or, comme l'ont observé Macadam et Shiskin Cecilia, la splénectomie est suivie, après un temps plus ou moins long, d'hypercholestérinémie, sans que les auteurs sachent de quelle manière et jusqu'à quel point, cette hypercholestérinémie est sous la dépendance de la cessation de la fonction splénique.

Quoiqu'il en soit, tout récemment encore, en février 1924, Ducuing, Rouzaud et Soula ont confirmé la réalité de l'hypercholestérinémie consécutive à la splénectomie.

Et il est tout naturel de se demander si dans les cas de guérison de l'anémie pernicieuse par la splénectomie, cette opération n'agit pas surtout par l'hypercholestérinémie qui lui est consécutive.

Ainsi, il résulte de ce qui précède que si la cholestérine joue dans l'organisme un rôle antitoxique général jusqu'ici purement hypothétique, il est abondamment

prouvé par la clinique et l'expérimentation que nulle influence déglobulisante ne peut s'exercer sur l'organisme sans trouble concommitant du métabolisme de cette substance.

La cholestérine, agent, neutralisant, *in vitro,* d'un grand nombre d'agents hémolytiques, paraît donc bien agir, *in vivo,* dans un sens parfaitement identique.

VI. — *La signification physiologique de l'hypercholestérinémie de la grossesse*

Etant donné ce que nous connaissons de l'action générale de la cholestérine, tant dans les conditions physiologiques que pathologiques et expérimentales, il semble naturel de lui attribuer un rôle de même ordre pendant la grosssse.

Quelques rapprochements de dates nous permettront de montrer ce que cette hypothèse paraît avoir de plausible.

Nous avons montré dans le précédent chapitre que c'est dans la première moitié de la grossesse que l'on peut rencontrer chez la femme enceinte avec le maximum de netteté les divers signes cliniques et histo-chimiques de l'hématolyse gravidique. Nous avons montré comment, vers la fin du cinquième mois, ces signes, qui ont alors atteint leur plus haute expression, rétrocèdent peu à peu au point de ne plus être que difficilement décélables.

On ne peut qu'être singulièrement frappé du fait que que le taux de la cholestérine, relativement bas pendant la première moitié de la grossesse, s'élève au contraire de façon extrêmement sensible dans la seconde moitié, juste au moment où l'hématolyse gravidique paraît être jugulée et enfermée dans des limites particulièrement

étroites. Nos constatations chez la lapine, dont nous avons déjà parlé plus haut, nous ont montré également qu'à l'hypocholestérinémie de la période embryotrophique, fait suite une hypercholestérinémie qui débute à la fin de cette période.

Nous ne voulons pas voir, dans ces faits, le résultat d'une simple coïncidence. Nous estimons, au contraire, qu'il y a là une relation de cause à effet; nous pensons donc que l'hypercholestérinémie intervient chez la femme enceinte, pour brider, en quelque sorte, le processus normal et nécessaire d'hématolyse, au moment où le fœtus a pu se constituer aux dépens du sang maternel les réserves ferriques qui lui sont nécessaires pour son parfait développement.

Ainsi considérée, l'hypercholestérinémie de la grossesse nous apparaît comme un processus de défense chez la femme enceinte, destiné à rétablir dans son sang ce que nous pourrions appeler: l'équilibre hémolytique.

CHAPITRE IV

ESSAI DE PATHOGENIE

« Les organismes vivants sont toujours dans un état d'équilibre instable qui trouve son explication et sa cause dans les conditions mêmes de la vie ».

ROGER.

(*Introduction à l'Etude de la Médecine.*)

A la lumière des chapitres précédents, il nous sera maintenant possible d'étayer une théorie pathogénique de l'anémie pernicieuse gravidique.

Comme nous l'avons vu, il existe chez la femme enceinte un processus normal, physiologique, constant de destruction globulaire. Cette hématolyse, dont l'action se manifeste surtout dans la première moitié de la grossesse, se produit sous l'influence d'une hémolysine placentaire.

Dans la seconde moitié de la grossesse, alors que les réserves ferriques du fœtus sont abondamment pourvues, la destruction globulaire devient beaucoup moins importante, jugulée qu'elle est par un processus antihémolytique.

Dès lors, comment pouvons-nous concevoir la production de l'anémie pernicieuse des femmes enceintes?

Nous pensons que deux processus sont possibles:

En premier lieu, on peut admettre que la fonction

hémolytique syncytiale ne dépassant pas son habituelle intensité, les organes qui président au métabolisme de la cholestérine ne peuvent fournir à l'organisme maternel la quantité suffisante de cette substance pour neutraliser les hémolysines d'origine placentaire.

Dans un tel organisme, la destruction des globules rouges maternels, ne rencontrant plus son frein habituel, va se poursuivre, dépassant son taux ordinaire et son action physiologique normale pour devenir nettement et gravement pathologique.

Dans d'autres occasions, au contraire, on peut concevoir que, les organes cholestérinogènes demeurant suffisants, c'est la fonction villeuse du placenta qui se trouve anormalement exaltée et prolongée de telle sorte qu'après une courte lutte, l'organisation normale antihémolytique se trouve submergée, la production des hémolysines dépassant par son abondance les possibilités neutralisantes de l'organisme le mieux équilibré.

Cette conception pathogénique avait déjà été pressentie par Macaigne et Pasteur-Valléry-Radot. Ces auteurs, en effet, à propos de deux cas d'anémie pernicieuse, dans lesquels on avait pu mettre en évidence l'existence d'une auto-hémolysine, écrivaient, en 1911,: « Ainsi les sérums seraient constamment aux prises avec deux forces antagonistes: l'une hémolysante, l'autre antihémolysante. Si les deux forces s'égalent, l'équilibre est conservé; si l'une des deux forces l'emporte sur l'autre, l'équilibre est rompu. C'est cette théorie que l'on pourrait appeler la théorie de l'équilibre hémolytique ».

Notre théorie ne dit pas autre chose, bien qu'apportant des précisions sur la nature des deux forces qui se trouvent en présence.

Elle a pour elle de pouvoir expliquer beaucoup de

choses jusqu'ici difficilement explicables. Elle rend compte, d'abord, du rôle que joue l'œuf dans la production de l'anémie pernicieuse de la grossesse; elle permet de comprendre pourquoi cette maladie ne saurait guérir qu'après expulsion préalable du produit de conception. Elle est d'accord avec ce que nous savons des propriétés cytolytiques générales de l'œuf jeune.

Elle nous paraît, en outre, apte à expliquer pourquoi les troubles digestifs sont fréquents et graves dans l'anémie pernicieuse. Les vomissements, par leur fréquence et leur répétition entravent la nutrition de la malade; les apports de cholestérine d'origine alimentaire sont très réduits d'importance, d'où appauvrissement de l'organisme en cholestérine, et pourtant cette substance est consommée plus activement qu'à l'état normal. La bile, comme l'organisme dans son ensemble, est aussi appauvrie en cholestérine. Or, on sait que cette substance, déversée dans l'intestin avec la bile, joue le rôle d'agent neutralisant vis-à-vis des savons qui proviennent de la digestion des graisses. A cet appauvrissement de la bile en cholestérine correspondra donc un défaut de neutralisation des savons dont on connaît l'active action hémolytique: ainsi sera constituée une nouvelle source de toxines hémolysantes qui aggravent encore la maladie.

De là la mauvaise signification pronostique des diarrhées tenaces et profuses. C'est là aussi l'explication qui pourrait convenir pour rendre compte de tous les arguments expérimentaux apportés pour démontrer l'origine intestinale de l'anémie pernicieuse et du fait que le contenu intestinal de ces malades est plus hémolytique qu'en dehors de cette maladie.

Notre théorie pourrait encore expliquer les faits dans lesquels l'interruption de la grossesse n'a pas amené la

guérison: l'œuf, cause première de la maladie, ayant été expulsé, un centre secondaire d'élaboration de toxines hémolysantes a persisté dans l'intestin.

Notre façon de voir permettrait encore une unification pathogénique des anémies pernicieuses d'étiologie très diverse; elle rendrait compte, par exemple, de la cause qui fait que dans l'anémie botriocéphalique tel porteur de parasites est atteint tandis que tel autre reste indemne.

Toute anémie pernicieuse comporte un élément toxique hémolytique différent, avec chaque cas. L'élément neutralisant, lui, est toujours le même: la cholestérine. Tout malade chez lequel des hémolysines sont produites, et qui ne peut pas faire les frais de l'hypercholestérinémie nécessaire à leur neutralisation, est sous la terrible menace de l'anémie pernicieuse.

Pour ce qui concerne les femmes enceintes atteintes de cette maladie, le dosage de la cholestérine du sérum a été peu souvent pratiquée chez elles. Dans les 91 observations que nous avons dépouillées, nous n'avons trouvé qu'une observations rapportée par Ecalle, dans laquelle cette recherche a été effectuée.

Dans ce cas, Ecalle a constaté une cholestérinémie de 1 gr. 10, chiffre extrêmement bas si l'on veut bien considérer qu'il a été noté à un moment où le taux physiologique chez la femme enceinte atteint ou dépasse 2 gr. Le taux de la cholestérinémie chez cette malade d'Ecalle se releva de façon parallèle à l'amélioration hématologique.

Nous-même, dans notre observation II, apportons le résultat d'un dosage pratiqué chez une malade, dans les deux ou trois jours qui précédèrent la mort: le taux de la cholestérinémie atteignait 1 gr. 02.

Si l'on veut bien se souvenir que, seule, la cholestérine libre du sérum jouit de propriétés hémolytiques, à l'exclusion de la cholestérine combinée; si, par ailleurs, on se rappelle que la cholestérine libre du sérum représente à peine le cinquième ou le quart du chiffre total, on remarquera que dans les cas que nous apportons, le chiffre de la diminution constatée paraît bien correspondante à la valeur de la cholestérine libre.

Chez de telles malades, le sérum ne possédait vraisemblablement plus sont action anti-hémolytique normale.

Il y a plus: notre conception pathogénique permet d'entrevoir une unification des manifestations de l'auto-intoxication gravidique.

La tendance des accoucheurs actuels est d'admettre à l'origine de toutes les manifestations symptomatiques de l'auto-intoxication gravidique, une exagération de la fonction villeuse du placenta.

Le ou les poisons secrétés par le syncytium, détermineraient suivant les cas ou suivant leur mode d'action l'éclampsie ou les vomissements incoercibles. Quant à nous, nous voulons ajouter à ces deux expressions symptomatiques d'un même fait initial, une troisième: l'anémie pernicieuse.

Tout se passe comme si le placenta pouvait secréter trois ordres de poisons: les uns convulsivants, les autres émétisants, les derniers hémolytiques.

Il paraît vraisemblable d'admettre qu'à chacun de ces poisons correspond un antitoxique spécifique que l'organisme maternel lui oppose. Dans la toxémie gravidique, les trois ordres de toxiques sont produits avec excès.

L'organisation antitoxique maternelle lutte contre ces divers poisons.

Que pour des causes qu'il restera à déterminer l'un de

ces processus de défense ne puisse se réaliser; nous assisterons à l'évolution d'une toxémie se traduisant suivant les cas par des vomissements incoercibles, l'éclampsie ou l'anémie pernicieuse.

Ceci nous expliquerait pourquoi, dans l'éclampsie, par exemple, on observe fréquemment des sérums laqués, la methémoglobinurie, la diminution si commune de la résistance globulaire (Bar); pourquoi aussi Mohr et Freund et avec eux Polano ont trouvé au niveau du placenta des éclamptiques une quantité de substances hémolytiques plus que double par rapport aux quantités rencontrées dans le placenta normal.

Cette façon de voir nous permettrait, en outre, d'expliquer pourquoi la cholestérinémie augmenterait de façon considérable au cours de l'éclampsie, ainsi que l'a observé Watrin.

Pour cet auteur, le taux de la cholestérinémie s'élève toujours avec la gravité du cas, et les chiffres les plus hauts ont été rencontrés dans les cas à évolution fatale. D'où il conclut que la cholestérine agit comme un antitoxique.

Pour notre part, nous pensons que si la cholestérinémie intervenait comme un processus antitoxique spécifique dans l'éclampsie, on comprendrait mal que son taux fut le plus élevé, justement dans les cas à évolution fatale. Aussi croyons-nous plus volontiers que dans l'éclampsie, à côté du poison convulsivant, le poison hémolytique placentaire est lui aussi produit en excès. Contre ce dernier poison, l'organisme se défend par l'hypercholestérinémie, le processus de défense contre le poison éclamptique étant déficient et nous étant, pour le moment, inconnu.

En d'autres termes, dans l'éclampsie, l'hypercholes-

térinémie est le témoin de la toxémie villeuse, son chiffre en mesure la gravité sans qu'il permette de préjuger de la valeur de la défense de l'organisme contre le poison éclamptique.

Si, pour une cause quelconque, le processus d'hypercholestérinogenèse faiblit, nous pourrons assister à l'évolution d'une anémie pernicieuse. C'est ce que nous avons observé chez la malade qui fait l'objet de l'observation II, chez laquelle l'éclampsie a fait place, par la suite, à l'anémie pernicieuse.

Reste à déterminer la cause habituelle de l'insuffisante production de la cholestérine. Là, nous nous heurtons d'emblée à une grosse difficulté: l'origine de la cholestérine dans l'organisme nous est inconnue. Il semble bien que l'influence de la cholestérine exogène soit peu importante. C'est l'organisme qui paraît faire lui-même la synthèse de la cholestérine qui lui est nécessaire.

D'après Chauffard et ses élèves, chez la femme enceinte, le corps jaune jouerait un grand rôle dans la production de cette substance. Ce fait, mis en doute, par de nombreux auteurs et en particulier par Gross, n'est pas encore définitivement établi et nous ne pouvons donc en faire état.

Au contraire, le rôle qui revient à la surrénale dans la cholestérinogénèse paraît plus solidement établi par les travaux de Chauffard et Grigaut et ceux de Albrecht-Wetmann. Chirié, en outre, en 1908, a noté qu'il était habituel de trouver chez les éclamptiques une hyperplasie médullaire et corticale de la surrénale, fait que l'on doit rapprocher de l'habituelle hypercholestérinémie qui accompagne l'éclampsie. Enfin, on ne peut qu'être frappé par la fréquente constatation au cours de l'anémie pernicieuse gravidique de symptômes appartenant au ta-

bleau de l'insuffisance surrénale: nous voulons parler de l'asthénie extrême (contrastant d'étonnante façon avec l'intégrité du status musculaire et de l'embonpoint) de la pigmentation souvent plus accusée de la peau de ces malades, et de l'habituelle hypotension artérielle.

Aussi sommes-nous tenté de considérer l'anémie pernicieuse de la grossesse comme répondant à ce raccourci pathogénique: une toxémie d'origine villeuse évoluant chez une femme en état d'hypocholestérinémie par insuffisance surrénale.

CHAPITRE V

RECHERCHES EXPERIMENTALES

A ces spéculations pathogéniques, il fallait la consécration du contrôle expérimental.

A cet effet, nous avons conduit un certain nombre de recherches dont le détail se trouve dans les pages qui vont suivre.

Notre premier souci a été de déterminer l'existence, dans le placenta, d'une hémolysine. Nos recherches ayant été, à cet égard, entièrement démonstratives, nous avons étudié, ensuite, l'activité hémolytique, *in vitro*, de l'extrait placentaire obtenu.

Dans les mêmes conditions, nous avons essayé de fixer quelle était l'action de la cholestérine vis à vis de l'activité de l'extrait placentaire.

Reprenant ensuite, pour notre compte, les expériences que Talqwist avait entreprises sur le lapin, à l'aide de l'extrait de botriocéphale, nous avons essayé de déterminer une anémie grave, chez le lapin, par injection d'extrait placentaire.

Dans une dernière épreuve, enfin, nous avons tenté de protéger un lapin contre l'action hémolytique de l'extrait, par des injections préalables de cholestérine.

C'est le résultat de cette expérimentation que nous apportons ici.

L'EXTRAIT HÉMOLYTIQUE PLACENTAIRE

1° *Le Matériel*

a) Nous avons opéré sur trois placentas de femmes ayant eu une grossesse normale et n'ayant rien présenté de particulier au point de vue pathologique.

Ces placentas ont été recueillis par nous à la Clinique obstétricale de Montpellier, sitôt la délivrance effectuée, et nous avons immédiatement procédé à la préparation d'un extrait placentaire, nous mettant, en conséquence, dans les conditions les plus favorables pour éviter les lésions d'autolyse.

b) Nous avons ensuite opéré sur des placentas provenant de lapines. Pour nous les procurer, nous avons, dans tous les cas, sacrifié l'animal par saignée. C'est dans un utérus contenant encore les fœtus vivants que nous avons, ainsi, prélevé les placentas avec lesquels nous avons, sans délai, procédé à la préparation de l'extrait placentaire voulu.

2° *La technique de la préparation*

Notre extrait placentaire est un extrait éthéré.

Pour le préparer, nous avons employé la technique que nous avons trouvée indiquée dans le mémoire de Mohr et Freund, qui l'avaient eux-mêmes empruntée à Talqwist.

Le placenta, débarrassé de son sang, est coupé en petits cubes, puis broyé dans un mortier, avec une quantité convenable de pierre ponce pulvérisée. On obtient ainsi une sorte de pâte finement divisée et parfaitement homo-

gène, que l'on dispose ensuite en couches minces dans des boîtes de Petri. Ces boîtes sont enfin portées à dessécher dans le vide à 30°.

Cette température optima de 30° ne nous a pas paru présenter une importance majeure. Nous avons obtenu des résultats parfaits en faisant sécher le placenta dans le vide, à la température du laboratoire.

Au bout de 24 heures, si le vide se maintient parfaitement dans l'appareil, le placenta est sec et on peut aussitôt procéder à la préparation de l'extrait éthéré.

Pour cela, Mohr et Freund conseillent de pratiquer l'extraction par l'éther, à l'appareil de Soxhlet.

Nous avons procédé autrement. Le placenta sec est placé dans un bocal suffisant, bouchant à l'émeri, et on verse ensuite une quantité suffisante d'éther. Des billes de verre permettront de pratiquer une agitation parfaite de ce mélange.

Après avoir agité le tout pendant quelques minutes, nous avons toujours placé notre bocal en chambre noire, où nous l'avons laissé pendant un minimum de 24 h., en prenant soin d'agiter quelques instants toutes les trois ou quatre heures.

L'extraction se fait ainsi parfaitement et l'éther se colore plus ou moins fortement en jaune.

Il ne reste plus qu'à filtrer, et on obtient un liquide parfaitement limpide et transparent, que l'on place à évaporer, en chambre noire.

L'éther évaporé, il reste, au fond du cristallisoir, un résidu graisseux, de couleur jaune d'or, à odeur très forte d'acides gras.

Après pesée, cet extrait sec est mis en émulsion dans l'eau distillée. Pour obtenir cette émulsion, dans des conditions convenables, il faut verser, goutte à goutte,

de l'eau distillée tiédie dans le cristallisoir contenant l'extrait, en agitant continuellement, ce cristallisoir étant maintenu dans un bain-marie à 45°. Cette température est suffisante pour amener la fusion de l'extrait.

En opérant ainsi, on obtient une émulsion très fine et homogène, d'aspect lactescent. Pour obtenir l'isotonie de cette émulsion, il suffit de la dédoubler avec de l'eau salée à 18 pour mille. Nous avons essayé de pratiquer directement l'émulsion dans l'eau salée à 9 pour mille. La présence du sel paraît gêner l'émulsion dans laquelle se forment des grumeaux; aussi avons-nous renoncé à cette façon de faire.

C'est avec de pareilles suspensions, ainsi réalisées, parfaitement isotoniques, que nous avons procédé à toute notre expérimentation.

3° *L'activité hémolytique de l'extrait placentaire* in vitro

Nous avons réalisé, suivant la technique que nous venons de décrire, la préparation de douze extraits placentaires: trois avec des placentas humains, neuf avec des placentas de lapine. Nous avons, pour chacun de ces extraits, étudié l'activité de l'action hémolytique. Pour cela, nous avons fait agir chaque extrait sur des globules rouges de mouton déplasmatisés et lavés, au 1/5e.

a) *Action de l'extrait placentaire humain*

Extrait sec: 0 gr. 775, mis en suspension dans 100 cc. d'eau distillée.

Au moment de l'emploi, la suspension est dédoublée avec de l'eau salée à 18 pour mille, pour isotoniser.

L'émulsion ainsi réalisée se présente donc au titre de 3 gr. 875 pour mille.

Les résultats obtenus, *in vitro*, sont consignés dans le tableau suivant:

Tubes	Emulsion d'extrait placentaire	Hématies de mouton au 1/5°	Hémolyse après 2 heures à 37°
1	1/10e cc.	1 cc.	Totale
2	1/10e cc.	1 cc. 5	Totale
3	1/10e cc.	2 cc.	Totale
4	1/10e cc.	2 cc. 5	Totale
5	1/10e cc.	3 cc.	Totale
6	1/10e cc.	3 cc. 5	Très forte
7	1/10e cc.	4 cc.	Forte
8	1/10e cc.	5 cc.	Moyenne

Ainsi, comme on peut le voir, trois dixièmes de milligramme d'extrait sec de placenta détruisent complètement trois centimètres cubes d'hématies de mouton lavées au 1/5e.

Les deux autres extraits que nous avons préparés avec des placentas humains, ont montré également, pour un poids égal d'extrait sec et une dilution semblable, une activité hémolytique de même ordre.

Nous devons signaler que l'hémolyse ne débute dans le tube n° 1 qu'après environ 30 minutes. Une fois déclanchée, elle se complète très rapidement.

Nous avons étudié l'action hémolytique de ces extraits sur des globules rouges de mouton, d'homme et de lapin.

L'hémolyse a été obtenu dans tous les cas, mais les globules se sont montrés plus résistants les uns que les autres, les plus résistants étant les globules humains, puis les globules de mouton et finalement les globules de lapin.

Il est intéressant de constater que c'est aussi dans le même ordre que décroit la teneur des hématies en cholestérine dans les trois espèces considérées.

b) *Action de l'extrait placentaire de lapine*

Ici il nous faut noter dès l'abord un fait particulièrement intéressant: pour les neuf extraits que nous avons préparés, nous nous sommes adressé six fois à des lapines sensiblement à terme, à deux ou trois jours près, et trois fois à des lapines qui se trouvaient à la période embryotrophique de leur gestation.

Dans les six premiers cas (à terme), l'extrait placentaire n'a jamais démontré la moindre action hémolytique.

Dans les trois derniers cas (période embryotrophique), au contraire, l'extrait a montré une activité hémolytique de même ordre que celle que nous avons mise en évidence dans l'extrait de placenta humain.

Voici, d'ailleurs, ce que nous a donné l'expérimentation d'un extrait de placenta de lapine à la période embryotrophique.

Emulsion dans 50 cc. d'eau distillée de 0 gr. 328 d'extrait sec. Au moment de l'emploi, l'émulsion est dédoublée avec de l'eau salée, à 18 pour mille, pour isotoniser, ce qui nous donne une émulsion contenant 3 gr. 28 d'extrait sec pour mille.

Tubes	Emulsion d'extrait placentaire	Hématies de mouton au 1/5e	Hémolyse au bout de 2 h. à l'étuve à 37°
1	1/10e cc.	1 cc.	Totale
2	1/10e cc.	1 cc. 5	Totale
3	1/10e cc.	2 cc.	Totale
4	1/10e cc.	2 cc. 5	Totale
5	1/10e cc.	3 cc.	Totale
6	1/10e cc.	3 cc. 5	Très forte
7	1/10e cc.	4 cc.	Moyenne
8	1/10e cc.	5 cc	Commençante

Donc, dans ce cas encore, 0 gr. 000.32 d'extrait placentaire sec hémolysent totalement 3 cc. d'hématies de mouton au 1/5e. L'extrait retiré du placenta de la lapine à la période embryotrophique a donc une action comparable en tout à celle de l'extrait obtenu avec le placenta de la femme, à terme.

De plus, nos chiffres sont, en tous points, comparables à ceux que Mohr et Freund ont enregistrés au cours de leurs recherches. Dans deux autres extraits, préparés chez la lapine à la période embryotrophique, nous avons trouvé une activité hémolytique absolument du même ordre.

Nous ajouterons, enfin, que nous n'avons pas essayé, faute de temps, de caractériser chimiquement le corps qui, parmi les nombreux corps gras extraits par l'éther, manifeste cette activité hémolytique. Mohr et Freund l'auraient identifié à l'oléate de soude.

Nous ne pouvons apporter aucune contribution personnelle pour confirmer ou infirmer cette désignation.

Nous avons, par contre, déterminé que l'activité hémolytique de nos extraits résistait au chauffage prolongé à 100°, au séjour à la glacière pendant plusieurs semaines et au vieillissement au-delà de trois mois.

Nous insisterons encore sur le fait que le placenta de lapine n'a jamais présenté d'activité hémolytique en dehors de la période embryotrophique.

Cette constatation nous permet deux conclusions:

D'abord elle répond d'elle-même à une objection qu'on aurait pu nous faire: à savoir que tout extrait d'organe réalisé dans les mêmes conditions, pourrait peut-être manifester une activité hémolytique.

En second lieu, elle nous permet de mettre en évidence ce fait que cette activité hémolytique intervient dans un

but parfaitement déterminé: la destruction des hématies maternelles.

4° *L'action neutralisante de la cholestérine* in vitro

Pour cette partie de l'expérimentation, nous avons eu recours à une suspension colloïdale de cholestérine pure en milieu isotonique.

Nous avons réalisé cette suspension au taux de 2 gr. pour mille, suivant une technique déjà connue (1) et que M. le Professeur Derrien nous a proposée:

Voici cette technique:

On prend dix centigrammes de cholestérine très exactement pesés, et on les fait dissoudre dans une quantité convenable d'acétone. D'autre part, dans un petit cristallisoir, on verse 25 cc. d'eau distillée, que l'on maintient dans un bain-marie bouillant. Dans cette eau du cristallisoir, goutte à goutte, en ayant soin d'agiter constamment, on laisse tomber, à l'aide d'une burette effilée, la solution acétonique de cholestérine.

Au contact de l'eau presque bouillante, l'acétone se volatilise et la cholestérine reste dans l'eau, réalisant une suspension colloïdale de cholestérine, très belle, d'aspect blanc laiteux, à reflets bleutés.

Il ne reste plus qu'à isotoniser cette suspension pour pouvoir l'utiliser dans l'expérimentation. Pour cela, il suffit d'ajouter 25 cc. d'eau salée à 18 pour mille, sans aucun dommage pour la suspension qui demeure intacte et parfaitement stable.

Nous avons remarqué, au contraire, que si on réalise la suspension dans 50 cc. d'eau distillée et qu'on ajoute

(1) On trouvera l'exposé de cette technique dans la thèse de Suzanne Ledebt.

ensuite la quantité de chlorure de sodium nécessaire à l'isotonie, on fait précipiter la cholestérine de son état colloïdal.

Si l'on a observé la technique que nous venons d'exposer, on obtient donc une suspension colloïdale de cholestérine à 2 gr. pour mille, en milieu isotonique.

C'est avec une telle préparation que nous avons étudié l'action de la cholestérine sur l'extrait hémolytique placentaire.

Voici les résultats que nous avons obtenus:

a) Au cours d'une première épreuve, nous avons placé dans chaque tube à hémolyse 1 cc. de globules rouges de mouton au 1/5e. Nous avons ensuite ajouté 1 cc. de notre suspension de cholestérine, à 2 pour mille et, enfin, immédiatement après, une quantité progressivement croissante de l'émulsion d'extrait placentaire, à 3 gr. 28 pour mille.

Dans des tubes témoins, la suspension cholestérinée était remplacée par un volume égal d'eau salée à 9 pour mille.

Dans ces conditions, nous avons observé les résultats indiqués dans le tableau suivant:

Tubes	Globules rouges à à 1/5e	Suspension de cholestérine à 2 p. 1.000	Extrait hémolytique à 3,28 p. 1.000	Hémolyse après 2 h. à 37°	Hémolyse dans les tubes témoins au bout de 2 heures
1	1 cc.	1 cc.	1 cc.	nulle	Totale
2	1 cc.	1 cc.	2 cc.	nulle	Totale
3	1 cc.	1 cc.	3 cc.	nulle	Totale
4	1 cc.	1 cc.	4 cc.	nulle	Totale
5	1 cc.	1 cc.	5 cc.	très légère	Totale

Ainsi que le lecteur peut en juger, 1 cc. de la suspension de cholestérine à 2 pour mille est capable de neu-

traliser complètement l'action de 4 fois son volume d'émulsion placentaire à 3 gr. 28 pour mille.

b) Dans une seconde épreuve, nous avons placé dans les tubes à hémolyse, d'abord 1 cc. d'hématies de mouton, puis 1 cc. d'émulsion hémolytique et, enfin, en dernier lieu, 1 cc. de la suspension de cholestérine.

Dans ces conditions, l'hémolyse s'est produite totale dans tous les tubes, dans les délais habituels, comme si nous n'avions pas ajouté de cholestérine.

Tout se passe donc comme si l'extrait hémolytique placentaire avait une affinité très grande pour la cholestérine: s'il trouve de la cholestérine libre dans le liquide suspenseur des globules il entre aussitôt en combinaison avec elle et est entièrement neutralisée.

Si, au contraire, le sérum ne contient pas de cholestérine, l'hémolysine placentaire emprunte aussitôt leur cholestérine aux globules rouges, pour entrer en combinaison avec elle, désorganisant la paroi des hématies et déterminant ainsi des conditions d'hémolyse. On conçoit que dans ce cas l'adjonction, même hâtive, de cholestérine, reste désormais sans effet.

5° *L'action de l'extrait hémolytique* in vivo

Nous avons voulu déterminer si cette action hémolytique de l'extrait éthéré de placenta se faisait sentir sur l'animal vivant.

Pour cette expérience, nous nous sommes adressé au lapin. Nous avons établi d'emblée que l'extrait placentaire, qu'il provint de placentas humains ou de placentas de lapine, avait, à titre égal, une égale action sur l'animal, n'atteignant que son sang. L'extrait placentaire, quelle que fut son origine, ne nous a pas paru avoir

sur le lapin d'action toxique générale autre qu'une action hémolytique appréciable.

Nous avons donc essayé, suivant la technique qu'employa Talqwist pour l'extrait de botriocéphale, de déterminer une anémie grave chez l'animal par l'injection sous-cutanée d'extrait placentaire.

Pour cela, nous nous sommes adressé à une lapine qui, au début de l'expérience, le 8 avril, pesait 3 k. 800. Le même jour, chez cet animal, la numération globulaire nous donne le chiffre de 5.660.000 hématies par millimètre cube.

Le taux de l'hémoglobine était de 80 o/o au Gowers.

Quant à la cholestérinémie, elle atteignait 0 gr. 45 par litre.

Du 8 avril au 14 mai, nous avons pratiqué à cette lapine des injections quoditiennes sous-cutanées d'émulsion d'extrait placentaire à 3,928 pour mille, à la dose de 10 cc. par jour.

Chez cet animal, nous avons suivi les étapes de la déglobulisation en pratiquant, tous les trois ou quatre jours, une numération globulaire et un dosage d'hémoglobine. En outre, nous avons recherché dans l'urine la présence d'urobiline, signe d'une déglobulisation active.

Pour cette dernière méthode d'investigation, nous nous sommes adressé à une technique qui nous a été aimablement communiquée par M. le Professeur Derrien, à qui elle est personnelle.

Cette technique a été rapportée par J. Colombier, dans sa thèse de doctorat de pharmacie, en 1917, dans les termes suivants:

« L'extraction de l'urobiline et sa réaction caractéristique se passent dans un simple tube à essais: on introduit dans ce dernier 15 cc. environ d'urine. Pour être certain de la transformation

totale de l'urobilinogène en urobiline, on ajoute une goutte de teinture d'iode diluée au dixième et pour mettre en liberté l'urobiline de ses sels, quatre ou cinq gouttes d'acide acétique cristallisable. Après avoir agité vivement ce premier mélange, on verse dans le tube environ deux centimètres cubes d'alcool amylique. On ferme avec le pouce et l'on renverse plusieurs fois le tube à essais sens dessus-dessous, en évitant d'émulsionner trop fortement les deux liquides. Très rapidement, l'alcool amylique vient surnager l'urine et si cette dernière est riche en urobiline, une première indication est fournée par la faible coloration acajou de l'alcool. L'urine, par contre, est décolorée en partie. Pour désémulsionner de façon plus parfaite le mélange, on ajoute une dizaine de gouttes d'alcool méthylique. Directement, dans cette solution alcoolique, on verse un léger excès de pyridine (10 à 15 gouttes) puis une pincée d'acétate de zinc pulvérisé. En examinant le tube sur fond noir, ou mieux en faisant traverser le liquide par un rayon solaire ou un mince faisceau lumineux, on aperçoit une fluorescence verte caractéristique, plus ou moins intense, suivant les quantités d'urobiline. »

Cette réaction, simple, facile, très sensible est très suffisante en clinique pour apprécier une urobilinurie. En opérant toutes les fois sur une quantité à peu près égale d'urines, on peut facilement juger, par simple comparaison d'intensité des fluorescences, si une urobilinurie augmente au diminue. C'est ainsi que nous avons pu étudier chez notre animal en expérience l'importance relative de l'urobilinurie d'un jour à l'autre.

Telles sont les diverses recherches que nous avons effectuées chez la lapine que nous avons mise en expérience.

En voici maintenant le détail:

a) *Numérations globulaires successives* (1) :

8 avril. Globules rouges: 5.660.000
12 avril. Globules rouges: 4.870.000
17 avril. Globules rouges: 4.080.000
23 avril. Globules rouges: 4.000.000
1er mai. Globules rouges: 3.800.000
6 mai. Globules rouges: 3.610.000
11 mai. Globules rouges: 3.420.000
14 mai. Globules rouges: 3.120.000

Soit, donc, en 36 jours, une chute du nombre des globules rouges égale à 2.540.000. Nous ferons remarquer que la déglobulisation a été plus rapide au début qu'à la fin de l'expérimentation. Nous croyons devoir rattacher l'explication de ce fait aux phénomènes de régénération sanguine tous les jours plus importants chez cet animal. La formule leucocytaire est toujours restée normale. Aucune forme globulaire anormale du côté de la série rouge.

b) *Dosages successifs d'hémoglobine*

8 avril. Hémoglobine: 80 o/o
12 avril. Hémoglobine: 77 o/o
23 avril. Hémoglobine: 65 o/o
1er mai. Hémoglobine: 60 o/o
9 mai. Hémoglubine: 57 o/o
15 mai. Hémoglobine: 50 o/o

c) *Urobilinurie*

Au début de l'expérimentation, l'urobiline n'existait dans l'urine qu'à l'état de faibles traces. Au fur et à

(1) Ces numérations ont toujours été pratiquées dans les mêmes conditions de moment, aux mêmes heures de la journée, chez un animal recevant une alimentation tous les jours identique.

mesure que les injections étaient pratiquées à la lapine, nous avons pu voir l'urobilinurie augmenter d'importance, devenir extrêmement nette, surtout à partir des premiers jours de mai. Pendant les dix derniers jours, cette urobilinurie s'est maintenue très importante, à un taux qui nous a, dès lors, paru tous les jours sensiblement identique.

En dehors de ces principaux symptômes, nous avons noté, chez l'animal soumis à l'expérience, une albuminurie extrêmement variable comme intensité, durée et moment d'apparition.

Tel jour, les urines étaient nettement albumineuses. Tel autre jour. on ne pouvait mettre en évidence la moindre trace d'albumine dans les urines.

Nous avons pensé qu'il pouvait s'agir là d'une globinurie. On sait, en effet (Parisot et Robert l'ont constaté en clinique humaine), que, dans les maladies qui s'accompagnent d'une déglobulisation assez importante, on peut voir apparaître, dans les urines, une albumine sanguine, la globine, qui donne lieu à une albuminurie un peu spéciale dont les caractères cliniques les plus importants sont: la fugacité et l'irrégularité.

En outre, nous avons pensé qu'il serait intéressant de doser à diverses reprises la cholestérine du sérum dans le sang de l'animal expérimentalement anémié. A trois reprises nous avons pratiqué ces dosages, dont voici les résultats.

Cholestérinémie le 8 avril: 0 gr. 45
— le 1er mai : 0 gr. 62
— le 15 mai : 0 gr. 95

Il semble donc que nous pouvons conclure de ce qui précède que, sous l'influence des injections d'extrait placentaire, la lapine mise en expérience a présenté une ané-

mie grave caractérisée par une diminution importante des globules rouges, coïncidant avec une égale diminution de l'hémoglobine et une urobilinurie progressivement croissante. L'animal injecté paraît avoir énergiquement lutté contre le processus hémolytique par l'hypercholestérinémie qui, à la fin de l'expérimentation, atteignait un chiffre plus que double de celui constaté au début de l'expérience. C'est vraisemblablement grâce à cette cholestérinémie que l'animal a pu échapper à une déglobulisation trop rapide et que l'anémie constatée n'a pas revêtu le caractère pernicieux.

d) *Constatations anatomo-pathologiques*

Nous avons sacrifié la lapine le 15 mai.

Nous avons prélevé aussitôt la moelle osseuse, le foie, la rate, les reins, les ganglions, pour pouvoir en pratiquer l'examen histologique.

L'examen et l'interprétation de nos coupes a été pratiqué par M. le Professeur agrégé Jean Turchini, qui nous a transmis sur nos pièces les renseignements suivants:

« *Examen de la moelle osseuse.* — La moelle osseuse du fémur a été fixée par le liquide de Bouin; les coupes ont été colorées par l'éosine, orange, bleu de toluidine. A l'examen microscopique, au faible grossissement, on constate l'absence presque complète de cellules graisseuses et une congestion générale de l'organe. Si, chez la plupart des rongeurs, la moelle osseuse est presque exclusivement sanguine pendant toute la durée de l'existence, chez le lapin, au contraire, la moelle osseuse diaphysaire du fémur ou de l'humérus renferme de la graisse (Jolly). Une telle diminution de la graisse au profit de la moelle

rouge, observée chez plusieurs individus, indique un regain de l'activité hématopoïétique de la moelle. Au fort grossissement, on observe une réaction myéloïde indéniable, portant surtout sur les hématies nucléées, appelées à se différencier ultérieurement en hématies définitives. Les mégaloblastes sont particulièrement très nombreux. Il y a donc hypergenèse des hématies. Il y a également hypergénèse des éléments de la série blanche, mais dans des proportions bien moins considérables. Les cellules géantes sont en nombre voisin du chiffre normal. En tous cas, il y a plutôt augmentation que diminution du nombre de mégacaryocytes. L'ensemble de ces constatations permet de conclure qu'on est en présence d'une moelle osseuse où l'hématopoïèse a subi une recrudescence marquée.

« *Examen de la rate.* — La rate conserve un volume normal. Après fixation de cet organe au liquide de Bouin et coloration des coupes par l'éosine orange bleu de toluidine, on n'observe, au faible grossissement, aucune modification du rapport entre la pulpe blanche et la pulpe rouge. Au fort grossissement, on constate qu'il n'existe pas de foyer myéloïde, mais que l'hématolyse paraît augmentée. Les globules rouges en voie de destruction sont en plus grand nombre qu'à l'état normal. Les figures de désintégration hématique, les granulations pigmentaires, sanguines, libres ou incluses à l'intérieur des macrophages sont très nombreuses. La réaction du fer (réaction au bleu de Prusse, de Perl) est beaucoup plus intense qu'à l'état habituel et permet de mieux souligner encore l'abondance des granulations ferrugineuses sanguines libres ou situées à l'intérieur des volumineux et nombreux phagocytes. L'ensemble de ces faits

montre que la fonction hématolytique de la rate s'est accrue, ce qui indique que l'organisme est le siège d'une destruction globulaire intense. »

Le foie et le rein normaux étaient uniquement atteints d'une congestion intense, peut-être en rapport avec le genre de mort de nos animaux qui ont été tués par décapitation.

Des difficultés imprévues nous ont empêché de pratiquer l'étude cytologique des ganglions lymphatiques et des autres organes lymphoïdes. Macroscopiquement, les ganglions ne paraissaient pas modifiés.

Quoiqu'il en soit, l'examen histologique des divers organes étudiés confirme en tous points les signes cliniques d'anémie par hermolyse que nous avions noté chez notre animal.

6° *Essai de protection d'une lapine par injection préalable de cholestérine*

Pour cette dernière expérience, nous nous sommes servi du matériel suivant:

1° Une émulsion d'extrait placentaire à 1 gr. 52 pour 100;

2° Une suspension colloïdale isotonique de cholestérine, à 2 gr. pour 1.000.

Nous avons injecté deux lapines, pesant chacune 2 k. 850.

La lapine A recevait tous les jours une injection sous-cutanée de 3 cc. de la suspension de cholestérine, et immédiatement après une injection au même point de 5 cc. d'émulsion placentaire.

La lapine B, servant de témoin, recevait uniquement l'injection d'extrait placentaire: 5 cc. également.

L'expérience, commencée le 2 juin, a été interrompue le 18 du même mois.

Nous n'avons pratiqué, chez ces animaux, que deux examens hématologiques complets: l'un le premier jour, l'autre le dernier jour de l'expérimentation.

Voici ce que nous avons observé:

Lapine A		Lapine B	
Le 2 juin:		*Le 2 juin:*	
Globules rouges	4.875.000	Globules rouges	5.700.000
Hémoglobine	85 o/o	Hémoglobine	85 o/o
Cholestérine du sérum.	o gr. 39	Cholestérine du sérum.	o gr. 30
Le 18 juin:		*Le 18 juin:*	
Globules rouges	6.260.000	Globules rouges	3.580.000
Hémoglobine	80 o/o	Hémoglobine	65 o/o
Cholestérine du sérum.	o gr. 51	Cholestérine du sérum.	o gr. 75

Dans l'un et l'autre cas, nous n'avons pu mettre en évidence ni modifications des éléments rouges, ni de variations de la formule leucocytaire.

La lapine B a présenté une urobilinurie importante. Chez la lapine A, l'urobilinurie constatée ne dépassait pas ce que l'on rencontre habituellement chez ces rongeurs.

Ainsi, comme le démontrent les faits que nous apportons, non seulement la protection d'un animal contre l'hémolyse par les extraits placentaires peut être réalisé à l'aide de la cholestérine, mais encore chez l'animal qui reçoit la cholestérine il se produit une hyperglobulie. Tout se passe comme si le poison hémolytique, neutralisé pour ce qui concerne sa fonction hémolytique, conservait néanmoins un pouvoir d'excitation vis-à-vis des organes hématopoïétiques.

De toutes ces recherches expérimentales que nous avons conduites, nous pouvons donc conclure: que l'expérimentation a parfaitement contrôlé à tous égards l'hypothèse pathogénique que nous avions avancée.

CHAPITRE VI

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

De l'étude qui précède, se dégage l'idée de thérapeutique pathogénique suivante:

A priori, chez toute femme atteinte d'anémie pernicieuse de la grossesse, le premier traitement à essayer sera un traitement par la cholestérine. Ce traitement aurait avantage à être pratiqué par injections intra-veineuses. Une suspension colloïdale de cholestérine, préparée suivant la technique que nous avons indiquée, en son lieu, convient parfaitement pour une telle thérapeutique.

Nous pensons, toutefois, qu'on ne saurait, sans danger, s'attarder à ces moyens médicaux pour peu que les résultats tardent à se produire. Dans ce cas, en effet, la thérapeutique qui s'impose est une thérapeutique obstétricale.

Nous avons démontré, croyons-nous, que dans l'anémie pernicieuse de la femme enceinte le laboratoire des toxines hémolytiques se trouve au niveau du placenta: c'est donc agir sagement que d'interrompre une grossesse qui constitue un danger permanent pour la mère, tout en compromettant gravement la vie de l'enfant. Celui-ci, d'ailleurs, pourra quelquefois être sauvé bien que né prématurément, l'affection n'atteignant son intensité entière, dans le plus grand nombre de cas, que dans les deux derniers mois de la gestation.

En outre, depuis que nous avons à notre disposition une technique simple de transfusion sanguine, nous possédons une arme remarquable pour lutter contre les dangers de l'intervention obstétricale chez de telles malades.

Une transfusion de sang citraté, préalable à l'accouchement prématuré, donnera à la femme la possibilité de subir un choc et une dépense d'énergie le plus souvent fatales chez les anémiques pernicieuses. Cette transfusion aura, en outre, l'avantage d'agir comme un excellent excitant de l'hématopoïèse. Nous pensons, enfin qu'il sera souvent utile chez ces malades de pratiquer un traitement opothérapique avec de l'extrait de surrénale. Nous avons vu, en effet, que l'insuffisance surrénale paraît jouer un rôle pathogénique important dans l'anémie pernicieuse gravidique.

Telles devront être, pensons-nous, les grandes directives de la thérapeutique à appliquer.

Il va de soi qu'on ne saurait, toutefois, proscrire de ce traitement les habituelles prescriptions hygiéniques qui sont de mise dans ces cas.

CONCLUSIONS

I. — L'anémie pernicieuse doit être considérée comme un syndrome survenant dans des conditions étiologiques fort diverses.

La grossesse peut donner lieu à des anémies de type pernicieux qui affectent avec elle des relations de cause à effet et non pas un simple rapport de coïncidence.

II. — Le rôle étiologique de la misère physiologique, de la multiparité, des influences sociales ou locales, dans la détermination du syndrome, nous paraît avoir été quelque peu exagéré.

III. — Ces anémies gravidiques présentent, du point de vue symptomatique, hématologique et évolutif, un certain nombre de caractères spéciaux qui marquent leur parfaite individualité clinique.

Leur caractère principal est d'être susceptible de guérir par la seule expulsion du produit de conception, avec une rapidité telle qu'on ne peut en retrouver d'autres exemples dans l'histoire des anémies pernicieuses.

IV. — Le pronostic maternel, très grave, n'est cependant pas fatal. Les éléments de ce pronostic ne peuvent être tirés de l'examen hématologique dont les diverses indications sont trop souvent controuvées.

Nous pensons que la constatation d'une splénomégalie légère, que l'augmentation du nombre des hémato-

blastes, que la présence de douleurs diaphysaires, sont des signes qui peuvent faire augurer d'une issue favorable.

Le pronostic fœtal comporte une très grande gravité.

V. — Les nombreuses théories pathogéniques, jusqu'ici établies, au sujet de l'anémie pernicieuse gravidique, ne sauraient convenir à tous les cas.

Pour ce qui nous concerne, nous nous sommes attaché à démontrer expérimentalement que le syndrome est sous la dépendance d'une toxémie villeuse, coïncidant avec une hypocholestérinémie très vraisemblablement d'origine surrénale.

La détermination pathologique n'est que le résultat de la rupture de l'équilibre hémolytique qui existe normalement dans le sang de la femme enceinte et dont les deux termes sont constitués par le processus physiologique d'hématolyse d'origine placentaire, et par le processus normal de neutralisation qui est dévolu à l'hypercholestérinémie de la grossesse.

Les diverses expériences que nous avons conduites ont démontré le bien fondé de la théorie pathogénique que nous apportons.

VI. — Le traitement de l'anémie pernicieuse gravidique a été trop souvent décevant, parce que ne s'appuyant pas sur des données pathogéniques exactes.

Nous conseillons un traitement préalable par la cholestérine qui devra rapidement céder le pas ou être associé à une thérapeutique obstétricale active qui devra admettre l'interruption de la grossesse. La transfusion du sang citraté permettra à la malade de subir, avec le minimum de dangers, le choc que représente pour elle l'opération obstétricale que nous recommandons.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

PREMIERE PARTIE

Les astérisques placés devant les noms d'auteurs signalent les travaux dans lesquels on pourra retrouver les observations que nous avons colligées, en vue de l'édification de notre travail.

ACHARD et AYNAUD. — Indépendance des globulins par rapport aux globules rouges et blancs du sang. *Arch. des Mal. du Cœur,* 1909, p. 129.

AGASSE-LAFONT. — Les anémies *in* Traité de Pathologie Médicale de Sergent, tome X.

* — L'Anémie pernicieuse protopathique. Thèse de Paris, 1906.

ANDERS (J.-N.). — Transfusion du sang dans l'an. pern. *Journ. of Amer. Med. Associ.,* 23 août 1919.

ANDERORIAS. — Les vomissements incoercibles de la grossesse. *Journal Méd. Français,* 15 janvier 1912, p. 29-37.

ARCHIBALD (Alexander). — The transfusion of blood in the treatment of pern. an. *Collected papers of the Mayo Clinic.,* VIII, 1916. Analyse in *Arch. Mal. du Cœur,* 1918, p. 228.

AUBERTIN. — La rétraction du caillot et les hématoblastes dans les anémies. C. R. Soc. de Biol., 1905.

* — Les réactions sanguines dans les anémies graves. Thèse de Paris, 1905, n° 503.

— L'anémie pernicieuse gravidique. *Presse Médicale,* 5 janvier 1924.

AUBERTIN et YACOEL. — Sur l'an. dans la néphrite azotémique. *Bul. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris,* n° 21, 19 juin 1924, p. 870.

* AUDEBERT et DALOUS. — Un cas d'an. du type pern. pendant la gross. Soc. d'Obst. et Gyn. de Toulouse, mai 1910.

BAR, BRINDEAU, CHAMBRELENT. — La pratique de l'art des accouchements.

BUDIN et DEMELIN. — Traité d'accouchement.

* BARATCH. — L'anémie pernicieuse de la grossesse. Thèse Genève, 1914.

* BARJON et CADE. — Un cas d'anémie pernicieuse de la grossesse. Soc. Méd. Hôp. de Lyon, déc. 1902.

BAUEREISEN. — Sur l'an. pern. pendant la grossesse et son traitement. *Zentralblatt für Gynakologie,* 19 août 1911.

* BAYLAC et PUJOL. — Un cas d'an. pern. prog. à type aplastique. *Gazette des Hôpitaux,* 1913, p. 501.

BECKMANN (Max). — Zur perniciozen und perniciosaartigen graviditaetsanamie. *Monat. f. Geb. und Gyn.,* déc. 1921.

* BÉRARD. — Des états anémiques graves des suites de couches. Thèse Lyon, 1913, n° 84.

* BERTINO. — Recherches clin. et hémat. sur quelques cas d'an. pern. de la grossesse. *Ann. di Ost. e Ginec.,* 29 déc. 1907, 5 et 12 janvier 1908.

* BOISSARD et VERDOUX. — An. pern. prog. au cours de la grossesse. Acc. prém. spontané. Mort. *Bull. Soc. d'Obst.,* Paris, 1909.

* BOVI. — Un caso d'an. pern. prog. in gravidanza. Assoc. Med. Veronese, 31 janvier 1921. *In Riforma Medica,* 1921, p. 308.

* CARRIEU et ŒCONOMOS. — Deux cas d'an. pern. survenue pendant la puerpéralité. Soc. Sciences Méd. de Montpellier, 1914.

* CHATON. — Syndrome d'an. grave dans le cours d'une grossesse. Traitement par transfusions sanguines répétée. Guérison. *Bull. Soc. d'Obst. de Paris,* 1923.

CHAUFFARD et LŒDERICH. — Etude sur quelques formes cliniques de l'an. pern. *Revue de Médecine,* 1905, p. 663.

CHAUFFARD et TROISIER. — Les hémolysines et leurs rapports avec les an. graves. *Soc. Méd. Hôpit.,* t. XXVI, p. 94.

* CLEISZ. — Anémie grave à la fin de la gest., suivie de guérison après l'accouch., chez une femme ayant une réaction de Wass. posit. *Bul. Soc. d'Obst., Paris,* 10 mai 1920.

* CLIVIO. — Di alcuni casi di gravi an. puerp. *Ann. di Ost. et ginec.,* 1901, p. 851.

* COMMANDEUR. — A propos d'un cas d'an. pern. *Bul. Soc. d'Obst.,* 1911, p. 494.

* CRAMPON. — An. pern. de la gros. *Echo Méd. du Nord,* 25 juin 1921.

DELMAS (P.). — De la transfus. du sang pendant la gros. Recherches expérim. *L'Obstétrique,* mai 1910, p. 513-523.

* DELUEN. — Contrib. à l'étude de l'an. pern. prog. chez les femmes enceintes. Thèse Paris, 1913, n° 285.

DONZELLO. — Contrib. alla patogenesi dell' an. pern. progr. analyse: *in An. de Physiol. et Pathol., générale,* 1902.

* ECALLE. — Intox. grav. surv. à la fin de la gross. et an. des suites de couches. Soc. d'Obst. et Gyn. de Paris, mars 1920.

EHNI et ALEXIEFF. — Résistance des glob. deplasm. dans l'an. pern. C. R. Soc. de Biol., 20 juin 1908.

ERBEN. — Die chemische Zusammensetzung des Blutes bei pernicioezer Anemie. *Zeitsch f. Kl. Med.,* LXXX, 1900, p. 282-296.

* ESCH (P.). — Un cas d'an. pern. dans les suites de couches, traité par des injections intra-muscul. de sang hum. défibriné. *Deutsche Mediz. Wochens,* n° 42, 1911.

* — Guérisons durables et étiologie de l'anémie gravidique pern. *Zentral für Gyn., Leipzig,* 12 mars 1921, p. 341.

EWALD et FRIEDBERGER. — La pathogénie de l'an. pern. *Deutsche Med. Woch.,* 3 juillet 1913, p. 1293.

* FABRE et BOURRET. — Plusieurs cas d'an. pern. de la gros. Soc. d'Obst. et de Gyn. Lyon, 15 juin et 11 nov. 1911.

— La réaction myéloïde dans l'an. pern. de la grossesse. Soc. d'Obst. et Gyn. de Lyon, 19 janvier 1914.

* FABRE et TRILLAT. — Une cas d'an. pern. de la gros. *Bul. Soc. d'Obst. et Gyn. de Lyon,* 13 janvier 1913.

FERRATA. — Sur la pathogénie et sur l'essence de l'an. du type pernicieux. *Hœmatologica*, I, fasc. I, janvier 1920.

* FINDLEY (Palmer). — Un cas d'an. pern. de la gross *Amer. Journ. of Obstetr.*, juillet 1908.

FORNERO. — Observat. sur le trait. obstétr. de quelques cas d'an. pern. gravidique. *La Rass. Obst. e Ginec.*, juillet, août, septembre 1918.

Analyse in: *Progrès Médical*, 1919, p. 262.

* GARIPUY et CLAUDE. — Un cas d'an. pern. chez une femme enceinte. Soc. d'Obst. de Paris, février 1908.

* GILBERT et GARNIER. — Nouvelle note sur l'hypertrophie simple du foie dans l'an. pern. C. R. Soc. de Biol., 1902, p. 863.

GILFORD (H.). — Addisons anœmia. *The Lancet*, 1923, I, 64-66.

* GILLIOUD. — Classific. pathog. des an. graves. Thèse Lyon, 1908, n° 82.

GIORDANO (Vinc.). — L'an. pern.; l'an. aplast., 1 vol., 219 p. S. L. A. G., édit., Gênes, 1917.

* GODLEWSKY (in thèse KOUMANE).

GRAM (H.-C.). — Les hématoblastes dans l'an. pern. Réun. danoise de la Soc. de Biol., 15 avril 1920.

HANNEMA. — L'importance des phénom. qui indiquent une augment. de l'hémolyse dans les an. graves. *Nederl. Tijds. voo Geneesk.*, 3 nov. 1917. — An. in: *Arch. des Mal. du Cœur et des vais.*, 1918, p. 333.

HAYEM. — Du sang et de ses altérations.

HIRSCHFELD. — Pronostic de l'an. pern. An.: *Arch. des Mal. du Cœur*, 1908, p. 270.

* HUGUENIN. — Les an. graves de la gross. Soc. Méd. de Genève, 30 mai 1912.

HUNTER (W.). — Anémie pernicieuse. *Lyon-Médical*, 23 sept. 1900.

— Anémie pernicieuse. *Lancet*, 27 janv. 1900, p. 223.

HUNTER (W.), GULLAND-MELLAND, etc... — Discussion sur l'an. pern. LXXV[e] Cong. de la British Med. Assoc. Exeter, juillet et août 1907, p. 319.

* JOUSSELIN. — Thèse de Paris, 1914, n° 246.

* JOUSSEWITCH. — Thèse de Genève, 1911, n° 19.

KINDLEYS (Roberts). — Cité par JOUSSELIN.

KNUD (Faber). — Trait. par les protéines de certains cas d'an. pern. et pathogénie de cette affection. *Presse Médicale*, 11 octobre 1922.

* KOUMANE. — Thèse de Montpellier, 1906.

LABADIE-LAGRAVE. — Traité des Mal. du Sang. Paris, 1893, p. 256.

LABBÉ et SALOMON. — Les anémies pernicieuses. *Rev. de Méd.*, 1908, p. 305.

* LEPAGE. — Anémie pern. et gross. Soc. d'Obst. de Paris. 20 avril 1914.

* LEVI. — Note clinische ed ematolog. intorno ad. alcuni casi di an. prog. in gravidanza. *Folia Ginecologica*, 1910, Vol. IV, fasc. I.

* LE LORIER. — A propos de l'an. dans les suites de couches. Soc. d'Obst. de Paris, 12 avril 1920.

LUDKE. — Recherches sur la genèse de l'an. pern. XIII[e] Cong. franç. de Méd. de Paris, oct. 1912.

* MAFFRE DE BAUGÉ. — Thèse de Montpellier, 1912, n° 3.

* MAGNES. — Thèse de Toulouse, 1910, n° 885.

MARCORA. — Un cas d'an. pern. à cours fébrile. Congrès ital. de méd. int., 1914.

* MASSARY (DE) et WEIL. — Anémie aplastique chez une primipare. Soc. Méd. Hôp., 1908, p. 872.

MAYO (W.-J.). — Le rôle de la rate dans cert. anémies. Indiana State Med. Assoc., 23 sept. 1915. Analyse: Arch. des Mal. du Cœur, 1916, p. 374.

MEYER. — Zur Kenntnis der sogenannten pern. *An. Zeitch. f. Klin. Med.*, 1889, t. I, p. 366.

* MOUISSET et PETITJEAN. — Anémies graves. *Lyon-Médical*, 1908.

MURRAY (Leith). — Puerperal eclampsie. *Amer. Jour. of. obstetr.*, V. LXIII, n° I.

NŒGELI. — Blut Krankhertin und Blut diagnostic. Leizig, 1919.

* OSLER. — Obser. on the severe an. of pregnancy and the post. partum state. *British Med. Journ.*, 1919, n° I.

PAGNIEZ et LE SOURD. — Plaquettes de la rate. C. R. Soc. de Biol., 20 avril 1912.

* PAQUET. — An. pern. et gross. Soc. d'Obst. et Gyn. de Paris, n° 16, 1920, p. 467.

* PERRIN et SPIRE. — Sang maternel et sang fœtal dans un cas d'an. pern. de gross. XIII[e] Congr. de Méd. Paris, 1912.

* PETERSEN (Ekkert). — L'an. d'un type ressemblant à l'an. pern. durant la gross. *Arch. mens. d'Obstétrique et de gyn.*, janvier 1918.

PINARD. — Dictionnaire encyclopédique, article « Grossesse », 1886, p. 43.

* PLAUCHU. — An. pern. chez une femme enceinte. *Lyon-Médical*, 1909, p. 141.

* — Un cas d'an. pern. de la gross. Soc. d'Obst. et de Gyn., Lyon, 11 nov. 1912.

PLEHN. — Société de Médecine Berlinoise, mai 1907.

QUECKENS. — L'anémie pern. (Revue générale). *Deuts. Med. Woch*, 8 mai 1913, p. 883.

QUINQAUD. — Chimie pathologique.

* RAVANO. — Observat. d'un cas d'an. pern. prog. au cours de la grossesse. *Archivio di Ostetr.*, juillet 1904.

REICHER. — Pathog. et trait. de l'an. pern. *Berl. Klinis. Woch.* 12 et 19 oct. 1908.

RESINELLI. — De l'an. de la grossesse. *Archiv. di Ginecol.*, oct. 1903.

RIBADEAU-DUMAS et POISOT. — Les an. graves au cours des mal. infect. aiguës. *Presse Médicale*, 18 mai 1907, p. 313.

RIBEMONT-DESSAIGNES et LEPAGE. — Traité d'Obstétrique.

RIEUX et DELATER. — Anémie et paludisme. *Revue de Méd.*, 1922, p. 257.

RIGGS. — Symptôme nerveux de l'an. pern. *Journ. of the Amer. Med. Associat.*, 16 août 1913.

* ROBERT. — Thèse de Lyon, 1907, n° 145.

* ROGER. — A propos de deux cas d'an. pern. *Province Médicale*, 10 février 1912.

* RUDAUX. — An. pern. chez la femme enceinte. *La Clinique*, 4 février 1910.

RUMPF. — Perniziosaaehnliche anaemie intra gravitatem. *Deutsch. Mediz. Wochens*, 1923, VI, p. 223.

SARRO (DE). — Grossesse et Anémie. *Archiv. ital. di. Ginecol.*, 1910, p. 181.

* SAUVAGE et VINCENT. — An. pern. de la gross. Soc. d'Obst. et de Gyn. de Paris, 10 mars 1913.

* SCHEVELEV. — Thèse de Nancy, 1913, n° 1018.

SCHMIDT. — Rapports de l'an. grave avec les mal. gastro-intestinales. *The Amer. journ. of the Med. Sciences*, sept. 1914.

SCHNEIDER. — La pathologie de la rate dans l'an. pern et les états voisins. *Archiv. of. internat. Med.* Vol. XVII, p. 32-41, janvier 1916.

SCHUPBACH. — L'an. pern. pend. la gross. et les suites de couches. Correspondenzblatt für Schweig. Aerzte, n° 47, 1913.

* SIGNORELLI. — Sur l'an. pern. gravid. *Riforma Medica*, t. XXXVI, n° 28, 1920, p. 624.

SIMON. — The treatment of pern. anœ. with cholest. *The Journ. of the Am. Med. Assoc.*, 19 décembre 1908, p. 2154.

TARNIER et BUDIN. — Accouchements. Vol. 2.

* TCHERTKOFF. — Thèse de Paris, 1911-1912.

* TCHERNIACK. — Thèse de Paris, 1909, n° 208.

TOLOT. — L'élévation de la val. globul. dans les an. pern. signe d'an. par hémolyse. *Revue de Méd.*, oct. 1911, p. 802.

TROISIER et HUBER. — An. hémolysiniques et transmission héréditaire des hémolysines chez l'homme. *Jour. de Physio et Pathol. gén.*, n° 3, 1914, p. 483.

* VAINDRAKH (Mlle). — Thèse de Montpellier, 1905.

* VARALDO. — Contribut. à l'étude clin. et anato-pathol. de l'an. pern. progress. *Annali di Ostétr. e Ginec.*, sept. 1902, n° 9.

* VENOT. — A propos d'un cas d'an. pern. de la gros. *Revue prat. d'Obst. et de Gyn.*, 1907.

* VERMELIN et VIGNEUL. — Un cas d'an. pern. de la gest. Soc. d'Obst. et de Gyn. de Paris, 1921 et 1922.

* VERON. — An. pern. progr. chez une femme enceinte. *Revue prat. de Gyn. d'Obst. et de Pédiatrie*, 15 sept. 1907.

VIGNES. — Les an. graves au cours de la gestat. et de l'état puerpéral. *Journal des Praticiens*, 1919, p. 266.

VIGNES et STRASSNIE. — Purpura récidivant au cours de trois gestations successives. Soc. d'Obst. et de Gyn. de Paris, 10 janvier 1921.

VINAY. — Traité des maladies de la grossesse.

* VORON et BARLATIER. — Anémie grave de la gross. *Lyon-Méd.*, 18 août 1907.

* VORON et GEREST. — Sur un cas d'an. pern. gravid. Soc. d'Obst. et Gyn. de Lyon, 11 nov. 1912.

WATRIN. — La réaction de Hecht dans la gross. C. R. Soc. de Biol., juin 1921, p. 264.

WATSON. — Vaccine treatment in pernicious anœmia. *The Lancet*, 1923, p. 457.

WEICHSEL. — Sur l'an. pern. syphilitique. *Munch. Med. Woch.*, 27 mai 1913, p. 1143.

WEISENBACH. — Thèse de Paris, 1915, n° 77.

WOLFF. — Ann. pern. et gestation *Deuts. Mediz. Woch.* n° 13, mars 1914, p. 643.

DEUXIEME PARTIE

AÇHARD-FOIX et SALIN. — Action comparée de quelques extraits d'organes sur l'hémolyse. C. R. Soc. de Biol., 16 mars 1912.

— Les Hémolysines. *Presse Médicale*, 12 et 15 février 1913.

ADLER. — La production expérimentale d'une an. pern. chez le lapin. *Journ. of Med. Research*, mai 1913.

AMBARD. — Le rôle des lipoïdes dans les phénomènes de l'hémolyse. *Semaine Médicale*, 1908, p. 349.

ASCHOFF. — Zur cholesterinaemie der Schwangerer. Wiener Klin. Voch, 20 avril 1911, p. 559.

BACMEISTER et HENES. — Untersuchungen über des menschlichen Blutes bei Verschiedenen inneren erkrankungen. *Deuts. Mediz. Woch.*, 1913, p. 544.

BAR. — Pathologie obstétricale.

BAR et COMMANDEUR. — Pathogénie et traitement de l'éclampsie puerperale. *L'Obstétrique*, 1911, p. 997.

BAR et DAUNAY. — Densité du sang. Proportion du plasma. Richesse en globules pendant la grossesse. *Mémoire de la Soc. de Biol.*, 1904, p. 105.

— Hématologie de la fin de la grossesse normale. C. R. Soc. de Biol., 1904, et *Semaine Médicale*, 27 janvier 1904.

BAUMANN (Emil.-J.) and O. M. HOLLY. — Variations in the blood cholesterol and phosphatides of Rabbits due to pregnancy. *The Journ. of Biolog. Chemistry*, vol. LIX, n° 1, février 1924.

BIGLINE et KHOSRŒV. — Influence de la cholestérine sur la résistance des globules rouges. Roussky-Vratch, 1914, XIII.

BORY. — Les phénomènes de destruction cellulaire. 1 vol., Masson, édit., 1922.

CANTIERI (Collatino). — Colesterinemia in alcuni stati anemici gravi. *Arch. di formacologia speriment. et scienze affini*, XIX, 15 mars 1915, p. 241.

CARTON. — Modification du sang pendant l'accouch. et les suites de couches normales et pathol. *Annal. de Gyn.*, 1903, t. II, p. 161.

CASTAIGNE et GOURAUD. — Cholestérinémie de la femme enceinte. *Journ. Méd. Français*, 1912, p. 38.

CHARRIN et GUILLEMONAT. — Les anémies et les modifications humorales de la grossesse. C. R. Acad. des Sciences, 1901, t. 133, p. 185.

CHAUFFARD, GUY-LAROCHE et GRIGAUT. — Evolut. de la cholestérinémie au cours de l'état gravidique et puerpéral. C. R. Soc. de Biol., 1er avril 1911, p. 536. *Obstétrique*, mai 1911, p. 481.

— Fonction cholestérinogénique du corps jaune. Preuves histologiques. C. R. Soc. de Biol., 10 février 1912, p. 223.

— Fonctions cholestérinogéniques du corps jaune. Preuves chimiques. C. R. Soc. de Biol., 17 février 1912, p. 265.

— De la teneur en cholestérine des capsules surrénales dans différents états pathologiques. C. R. Soc. de Biol., 6 juill. 1912, p. 23.

COLOMBIER (J.). — La conservation de l'urine en vue de l'analyse chimique et de l'examen histologique. Thèse de Pharmacie, Montpellier, 1917.

CRESPIN et ZAKY (Ali). — Physiologie pathol. de l'accès palustre: courbe de l'hémolyse et de la cholestérinémie. C. R. Soc. de Biol., 1919.

DAUNAY et DEVRAIGNE. — Résistance globul. chez la femme enceinte. Soc. Obstétr. de France, oct. 1908.

DELEZENNE et FOURNEAU. — *Bull. Soc. Chim.* t. XV-XVI, n° 8, 1914.

DEMELIN et DEVRAIGNE. — Manuel de l'accoucheur. Doin, édit., 1924.

DEZANI. — Recherches sur la genèse de la cholestérine. *Archiv. italiennes de Biol,* LX, 25 mars 1914, p. 391.

DIWANY (Hassan-Fouad-El). — Etude histologique de l'embryotrophe hématique des mammifères. Le François, édit., Paris, 1 vol., 172 pages, 1919.

— L'hématom. placentaire et sa résoption par l'épithél. chorial chez quelques mammifères. Thèse de Paris, 1916, n° 127.

DUBIN (Harry). — Studies of the blood fat and lipoïds of the dog before and after the production of experimental anœmia. *Journ. of. Biological Chemistry,* t. XXXIII, mars 1918, p. 337.

DUCUING, ROUZAUD et SOULA (C.). — La cholestérinémie chez les splénectomisés. C. R. Soc. de Biol., février 1924, n° 4, p. 263.

DUFOURT (André). — Les hémolysines naturelles des sérums normaux et pathologiques. Thèse de Lyon, 1912, n° 120.

FAUST et TALQWIST. — Ueber die Ursachen der Botriocephalus anaemie. *Archiv. f. experim. Pathol. und Pharmak.,* 1907, LVII, 5-6. *Semaine Médicale,* 1908, p. 90.

FÉDOROV (Nathalie). — L'anémie botriocéphalique. *Arch. de Parasitologie,* 1902. t. VI, p. 207.

FERRONI. — Recherches et observations sur le sang de la mère et le sang du fœtus. *Annali di Ost. e ginec.,* octobre 1899, p. 79.

FULLERTON. — Le sang maternel et fœtal pendant la grossesse et les suites de couches. *The Americ. Journ. of Obstr.,* déc. 1917, p. 918.

GÉRARD et LEMOINE. — Congrès de Médecine, Paris, 1907. — Académie de Médecine, 1907.

GORHAM et MYERS. — Remarks on the cholesterol content of human blood. *Ach. internat. Med.,* t. XX, EPEB, p. 599.

— *Journal de Physiol. et Pathol. génér.,* 1918.

GORTER et TEN-BOKKEL-HINNINK. — Variations de la cholestérinémie au cours d'une infection paratyphique chez le lapin. C. R. Soc. de Biol., 1914.

GRAM (H.-C.). — L'anémie physiologique de la gestation. Soc. Danoise de Chirurgie. Séances de 1920. Analyse: in Gynécologie et Obstétrique, 1922, p. 259.

GRIGAUT. — Procédé colorimétrique de dosage de la cholestérine dans l'organisme. C. R. Soc. de Biol., 7 mai 1910, p. 791.

— Dosage colorimétrique de la cholestérine dans l'organisme. C. R. Soc. de Biol., 14 mai 1910, p. 827.

— Le taux de la cholestérinémie chez les herbivores et les rongeurs. C. R. Soc. de Biol., 29 juillet 1911, p. 274.

— Méthode de dosage de la cholestérine dans le sérum et dans les tissus. Précédé colorimétrique. C. R. Soc. de Biol., 25 novembre 1911, p. 513.

GRIGAUT. — Le Cycle de la cholestérinémie. Thèse de Paris, 1913.

GRIGAUT et TROISIER (Jean). — Contribut. à l'étude de l'origine endocrine de la cholestérine sanguine. L'hypercholestérinémie d'origine surrénale. *Presse Médicale*, 28 décembre 1912.

GROSS. — Le corps jaune de la grossesse est-il un organe cholestérinigénique? *Gynécol et Ostétr.*, 1921, p. 73.

HÉDON. — Sur l'hémolyse par les glucosides globulicides et les conditions de milieu qui la favorisent ou l'empêchent. *Archiv. internat. de Pharmacie et de Thérapeut.*, 1901, t. VIII, p. 381, et t. IX, p. 398.

HOFBAUER. — Cité par Bar, Lachowsky, El Diwany, etc...

HUGOUNENQ. — Composition chimique du fœtus: dosage du fer en particulier. C. R. Soc. de Biol., 1899, p. 337 et 523.

— *Journal de Physiologie*, 1899, p. 703.

— *Journal de Physiologie*, 1900, p. 1 et 509.

— *Revue Générale des Sciences*, 1901, p. 435.

ISCOVESCO. — L'action antihémolytique de la cholestérine. Les travaux de MM. Gérard, Lemoine et Vincent sur son action antitoxique. C. R. Soc. de Biol., 1908, p. 548.

— Les lipoïdes du sang. La cholestérine. Pouvoir antihémolytique. Emploi thérapeutique. C. R. Soc. de Biol., 1908.

— Les lipoïdes du sang dans l'anémie expérimentale. C. R. Soc. de Biol., 1912, p. 1065.

ISCOVESCO et FOUCAUD (Joseph). — Le rôle antihémolytique de la cholestérine à l'égard des savons. C. R. Soc. de Biol., 1908, p. 677.

KERVILLY (DE). — La villosité du placenta. *Arch. d'Obst. et de Gynécol.*, 1916.

KLEMPERER. — La cholestérine dans l'an. pern. *Berlin. Klin. Woch*, 28 déc. 1908.

KIPP (Harold-A.). — The effect of whole blood transfusion on the cholesterol content of human serum in pernicious anœmia. *Journ. of. Biol. Chem.*, t. XLIII, 1920, 413.

— Variations de la cholestér. du sang dans l'an. pernicieuse. *Proc. soc. f. exper. biol. a. méd.* t. XLIII, 13 octobre 1920, p. 25. Analyse: *in Bul. de l'Institut Pasteur*, 1921, p. 124.

KIRSTEIN. — Les bactéries hémolytiques chez les parturientes. Leur valeur pronostique. *Archiv. f. Gyn. Berlin*, t. CXV, n° 2, nov. 1921, p. 313.

LACHOWSKI (Nadine). — Recherches histochimiques sur le passage de quelques corps simples dans le placenta. Thèse de Paris, 1923.

LEDEBT (Suzanne). — Contribut. à l'étude des propriétés biol. des venins, action des venins de serpents et des poisons qu'ils engendrent sur quelques vertébrés aquatiques. Thèse de Sciences, Paris, 1914, n° 774.

LINOSSIER. — La cholestérine. Son rôle en physiologie et en pathologie. *Archiv. des Mal. de l'appar. digestif*, 1912, p. 241.

LOSEE (J.-R.). — Examen chimique du sang et de l'urine dans la gestation normale et dans la toxémie de la gestation. *Bul. Lying. in Hosp. of. City of New-York*, n° 1, 12 mars 1920, p. 38.

MACADAM and SHISKIN (Cecilia). — The cholesterol content of blood in anœmia and its relation to splenic fonction. *British Med. Journ.*, déc. 1922, p. 1170.

MACAIGNE et PASTEUR-VALLÉRY-RADOT. — Recherches sur les hémolysines. Equilibre hémolytique. *Gazette des Hôpitaux*, 7 déc. 1911, p. 1993.

MARTIN. — Injections intra-veineuses de substances placentaires chez la lapine. *Monats. f. Geb. Bd.*, 24 Hcft, 5, p. 590. *In Gynécologie et Obstétrique*, 1907, p. 57.

MAURIAC et STRYMBAU. — La cholestérinémie au cours de la grossesse. Réunion biologique de Bordeaux, 1er juillet 1913.

MAY (Etienne). — Etudes sur les résistances globulaires. Félix Alcan, édit., Paris, 1914.

MAYER et SCHŒFER. — Composition du sang et hémolyse. C. R. Académie des Sciences, 14 oct. 1912, p. 728.

— Recherches sur les hémolysines. *Journ. de Physio et de Pathol. génér.*, juillet 1911.

MORAT et DOYON. — Fonctions de Reproduction. Article du *Traité de Physiologie*, 1918.

MORGENROTH et REICHER. — Zur Kenntnis der durch. Toxolécithide euzeugsen anaemie und deren medikamentoezer Beeinflussung. *Berliner Klin. Woch*, 23 sept. 1907.

MOHR et FREUND. — Experimentelle Beitraege zur Pathologie der Eklampsie. *Berliner Klin Woch*, 5 octobre 1908, p. 1795.

NOGUCHI. — L'action antihémolytique des sérums sanguins, du lait et de la cholestérine sur l'agaricine, la saponine et la tétanolysine, avec observations sur l'agglutination des globules rouges fixés par les réactifs. *University of Pencylvania Bulletin*, XV, 1902, p. 527.

ŒTTINGEN. — Réaction biologiques dans le sang pendant la grossesse. *Zeits f. Geburts. und Gynaek*, 28 octobre 1922.

PAGNIEZ. — Actions exercées sur les globules rouges par quelques liquides normaux et pathologiques de l'organisme. Thèse de Paris, 1902, n° 202.

PERRIN et HANNS. — Certains organes ont-ils une fonction hémolytique. *Arch. des Mal. du Cœur*, août 1922.

PICCOLI (Salvatorre). — Sur la signification des lipoïdes placentaires. *Riforma Medica Naples*, t. XXXVII, n° 48, nov. 1921, p. 1137.

PORAK et QUINQUAUD (Alfred). — Teneur du sang veineux surrénal en cholestérine dans diverses conditions expérimentales. *C. R. Soc. de Biol.*, LXXVII, 1914, p. 368.

POZZI (Alfredo). — Sur l'isotonie du sang pendant la gestation et les suites de couches compliquées de maladies. *Anno scolastico* 1900-1901 *dell Istituto ostetrico e ginec., della R. Universita di Torino,* 1902.

PRETI. — Action hémolytique des extraits d'ankylostome duodénal. Soc. M. Ch. di Pavia. *In Polielinico,* 1908, n° 8, p. 244.

RANSOM. — Saponin und sein Gegengift. *Deutsch. Medi Woch,* 1901, n° 13.

RUD (Einar). — Le nombre des globules rouges chez les sujets normaux. Les variations du nombre des globules rouges dans les diverses conditions physiologiques. *Acta Medica Scandin.,* t. LVII, n° 2, 3, 29 nov. 1922.

SAVARE. — De la présence de formes jeunes des globules rouges dans le sang au cours de la grossesse et du puerpérium. *Annali di Ostetricia, nov.* 1904.

SCHAUMANN. — Zur Kenntniss der Sogenannters botriocephalus. Anaemie Helsingfors, 1894.

SCHOLTEN et VEIT. — Syncytiolyse und Haemolyse. Zeitschri. f. Geburts, 1903. Bd. 49, p. 210-232.

SCHONFELD. — Toxicité des lipoïdes placentaires et son rôle dans l'étiologie de l'eclampsie puerpérale. *Deutche Mediz. Woch,* 10 mars 1921, p. 270.
Analyse: *in Bull. de l'Institut Pasteur,* 1921, p. 609.

STRINA. — Le dosage de la cholestérine dans le sang des femmes saines et malades pendant le travail. *La Ginecologia,* 30 nov. 1912.

THOMPSON. — Le sang dans la grossesse. *Bull. of Johns Hopkins Hosp,* n° 159, 1904, p. 205. *In Gazette des Hôp.,* 20 octobre 1904.

TROISIER. — Rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires et de l'urobiline. Thèse de Paris, 1910, n° 429.

VALOSSOPOULO. — Sur l'action hémolytique du citrate de soude. Soc. Méd. de Hôpitaux de Paris, 2 mars 1923.

VETLESEN. — La Glycérine dans l'anémie pernicieuse. *Norsk Magazin for Laegevid,* oct. 1909, n° 10.

VIGNES. — Physiologie obstétricale normale et Pathologique. Masson, édit., 1923.

— Le sang et l'appareil circulatoire pendant la gestation. *Progrès Médical*, 29 oct. 1921, p. 507.

VIGNES et HERMET. — Sédimentation des globules rouges et gestation. C. R. Soc. de Biol., 21 oct. 1922.

WATRIN. — L'hypercholestérinémie de la grossesse. C. R. Soc. de Biol., 25 juin 1921, p. 263.

WEIL, BOCAGE et ISCH-VALL. — Variations du temps de saignement chez la femme enceinte. C. R. Soc. de Biol., t. LXXXVII, n° 7, 1922, p. 925.

ZINCK-CLARK et EVANS. — Le pouvoir empêchant du sérum vis-à-vis de l'hémolyse par la saponine ou l'oléate de soude au cours de l'anémie pernicieuse et de divers états pathologiques. *Bull. of the Johns Hopkins Hospital*, t. XXXIII, n° 371. Janvier, 1922.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

Les anémies du type pernicieux pendant la grossesse.
Contribution expérimentale à leur pathogénie.

Par M. Jean COLL DE CARRERA

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 11 Juillet 1924

Le Professeur,
VALLOIS.

Vu

Montpellier, le 11 Juillet 1924.

Le Doyen,
EUZIÈRE.

Vu et permis d'imprimer.

Montpellier, le 15 Juillet 1924.

Le Recteur,
Jules COULET.